

BIRLA CENTRAL LIBRARY
PILANI [RAJASTHAN]

Class No. 615-1

Book No. 58236

Accession No. 57061

*This book has been
graciously presented by*

Prof. M. L. Schroff

Grundriß der modernen Arzneistoff-Synthese

von

Dr. K. H. Slotta

Privatdozent für Chemie an der Universität Breslau

Mit 25 Tafeln



1 . 9 . 3 . 1

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

**Copyright 1931 by Ferdinand Enke, Publisher, Stuttgart
Printed in Germany**

Vorwort.

Das vorliegende Büchlein stellt einen Versuch dar, die Zusammenhänge in der modernen Arzneistoff-Synthese aufzuzeigen. Diese Zusammenhänge sind sowohl chemischer wie pharmakologischer Art, und es wurde versucht, die pharmakologischen Gesichtspunkte, die zur Synthese der Einzel-Substanzen führten, in die Darstellung einzuflechten, ohne daß die Lesbarkeit des Buches für den Chemiker erschwert wird.

Es ist unvermeidlich, daß ein solcher Grundriß unvollständig und unvollkommen ist. Eine Vollständigkeit ist bei dem außerordentlich großen Gebiete natürlich unerreichbar, und jede Auswahl kann letzten Endes nur eine subjektive sein. Eine annähernde Vollkommenheit ist aber vor allem deshalb nicht zu erreichen, weil man aus den vorliegenden Veröffentlichungen und Patenten häufig nicht entnehmen kann, wie die betreffende Substanz wirklich hergestellt wird. Außerdem ist die Industrie aber oft darauf angewiesen, ihre Forschungen und Fabrikationsmethoden geheim zu halten, weil „das geistige Eigentum auf pharmazeutisch-medizinischem Gebiet heute in zahlreichen Ländern der Welt noch vollständig vogelfrei ist, indem die betreffenden Staaten nicht nur keinen Schutz für ein chemisches Verfahren zur Herstellung eines Heilmittels gewähren, sondern darüber hinaus noch die Industrie der eigenen Länder dazu ermuntern, alle wichtigen Erfindungen zu kopieren. Es herrscht also auf pharmazeutischem Gebiet ein Zustand, der sich nicht allzu sehr vom mittelalterlichen Raubrittertum unterscheidet, obwohl es sich bei dem Aufsuchen von Heilmitteln zur Bekämpfung von tropischen und anderen Infektionskrankheiten um die Mitarbeit der Chemie auf dem Gebiet der höchsten Menschlichkeitsprobleme handelt“¹⁾).

¹⁾ H. Hörlein, Naturwiss. 14, 1155 (1926).

Bei der Ausarbeitung der letzten Fassung und der Fertigstellung des Buches erfreute ich mich der sachkundigen und geschickten Mitarbeit von Herrn Dr. K. R. J a c o b i, Assistenten am hiesigen Chemischen Institut der Universität, dem ich dafür zu großem Dank verpflichtet bin.

Breslau, Frühjahr 1931.

K. H. S l o t t a.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
I. Narcotica	3
A. Inhalationsanästhetica	3
1. Kohlenwasserstoffe:	3
Äthylen, Acetylen	
2. Halogenide:	5
Äthyl-halogenide, Methylenchlorid, Chloroform	
3. Äther: Diäthyläther	9
Eingeschoben: Avertin	11
B. Nichtflüchtige Narcotica:	12
Morphin, Kodein, Dionin, Heroïn, Paralaudin, Paracodin, Dilaudid u. Dicodid, Eucodal	
Anhang: Eupaverin	17
II. Sedativa und Hypnotica:	18
A. Alkohole, Aldehyde, Ketone:	21
Amylenhydrat, Isopral, Chloreton, Chloral und Chloralhydrat, Trigemin, Acetophenon	
B. Disulfone:	25
Sulfonal, Trional	
C. Ester, Amide, acylierte Harnstoffe, Urethane:	27
1. Ester: Valamin, Validol, Coryfin, Neobornyval, Adamon	27
2. Amide:	29
Valyl, Neuronal, Novonal	
3. Acylierte Harnstoffe:	32
Adalin, Abasin, Bromural, Sedormid, Dormen	
4. Urethane:	35
Urethan, Voluntal, Compral, Aleudrin	
D. Hydantoine und Barbitursäuren:	37
Nirvanol, Acetyl-Nirvanol, Veronal, Medinal, Paranoval, Dial, Curral, Allional, Somnifen, Noctal, Pernocton, Dormalgin, Luminal, Phanodorm	

	Seite
III. Antipyretica:	46
A. Antipyrin-Gruppe:	48
Antipyrin, Salipyrin, Pyramidon, Melubrin u. Gardan, Novalgin	
B. Phenacetin-Gruppe:	61
Antifebrin, Phenacetin, Lactophenin, Phenokoll	
Anhang: Guajakol, Duotal, Benzosol, Thiocol	67
C. Salicylsäure-Gruppe:	69
Salicylsäure, Aspirin, Amatin, Diplosal, Salol, Salophen. Mesotan, Spirosal	
Anhang: Guanyl-thioharnstoffe, Biguanide, Synthalin .	74
D. Atophan-Gruppe:	75
Atophan, Novatophan, Atochinol, Fantan, Hexophan	
Anhang: Tetrophan	82
IV. Lokalanästhetica:	83
A. Cocain-Gruppe:	83
Cocain, Psicain	
Anhang: Atropin, Homatropin, Eumydrin, Tropacocain .	88
B. Oxy-piperidin-benzoesäure-ester: „Eucaine“	90
Eucaïn A u. B, Euphtalmin	
C. Amino-benzoesäure-alkyl-ester:	93
1. mit einfachen Alkylen:	93
Orthoform, Anästhesin	
2. mit Alkyl-aminen:	95
Novocain, Tutocain, Apophesin, Pantocain	
D. Benzoesäure-ester von Alkaminen:	98
Stovain, Alypin	
E. Aromatische Äther:	101
1. Derivate von p-Amino-phenol-äthern:	101
Acoïn, Diocain	
2. Chinolinäther:	102
Eucupin, Percain	
V. Sympathomimetica:	105
A. Äthylamine:	107
Tyramin, Hordenin, Tenosin	
Eingeschoben: Thyroxin	111
Epinin, Histamin, Gravitol	113
B. Äthanolamine:	119
Adrenalin, Sympathol, Ephedrin	

	Seite
C. Isochinoline:	129
Stypticin, Styptol	
VI. Excitantia:	131
A. Purin-Derivate:	131
Coffein	
Eingeschoben:	
a) Diuretica:	132
Novasuirol, Salyrgan, Theophyllin	
b) Laxantia:	134
Istizin, Phenol-phtalein (Laxin, Petrolagar), Isacen	
B. Campher-Gruppe:	136
Campher, Hexeton	
C. Strychnin-Gruppe:	140
Cardiazol, Coramin	
VII. Antiseptica und Chemotherapeutica:	143
A. Phenole, Formaldehyd, Halogen- und Schwefel- sowie schwermetall-organische Verbindungen:	146
1. Phenole:	146
Lysol, Chinosol, Sagrotan	
2. Formaldehyd-Verbindungen:	148
Formaldehyd, Formamint, Urotropin	
3. Halogenhaltige Desinfektionsmittel:	149
Chloramin T, Dibromin, Jodoform, Jodol, Aristol, Jothion	
4. Schwefelhaltige Verbindungen:	152
Ichthyol, Mitigal	
5. Schwermetall-Verbindungen:	153
a) mit Quecksilber: Merkurosal, Novasuirol, Salyrgan	153
b) mit Silber: Protargol	156
c) mit Gold: Krysolgan, Solganal, Solganal B	156
B. Arsen-Antimon- und Wismut-Verbindungen:	158
1. Aliphatische Arsen-Verbindungen:	158
Arrhenal, Elarson, Solarson	
2. Aromatische Arsen-Verbindungen:	160
Atoxyl, Arsacetin, Salvarsan, Neosalvarsan, Myosal- varsan, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan, Sulf- oxylsalvarsan, Tryparsamid, Stovarsol (Spirocid)	
3. Antimon- und Wismut-Verbindungen:	171

	Seite
Antimosan vet., Fuadin, Neostibosan, Casbis, Mesurol, Bismogenol, Thio-Bismol	
C. Chinolin-Derivate:	174
Chinin, Euchinin, Aristochin, Plasmochin, Optochin, Eucupin, Vuzin	
D. Acridine:	180
Trypaflavin, Rivanol	
E. Farbstoffe und Germanin:	183
Trypanrot, Trypanblau, Afridolviolett, Germanin	

Verzeichnis der Tafeln.

	Zu Seite:
1. Synthesen aus Kalk und Kohle	8
2. Synthesen in der Morphin-Reihe	15—18
3. Neuronal- und Novonal-Synthesen	30—32
4. Adalin-Synthesen	32—35
5. Nirvanol-Synthesen	38—39
6. Veronal-Synthesen	40—42
7. Chemische Zusammenhänge in der Gruppe der Antipyretica	47—82
8. Tropin-Derivate	86—89
9. Eucaïne	91—92
10. Novocain-Synthesen	95—96
11. Hauptwege zu den Aryl-äthylaminen	108—111
12. Thyroxin-Synthese	111—113
13. Epinin-Synthesen	114
14. Histamin-Synthesen	115—117
15. Adrenalin- bzw. Arterenol-Synthesen	119—123
16. Ephedrin-Synthesen	124—128
17. Hydrastinin- und Cotarnin-Synthesen	129—131
18. Theophyllin-Synthesen	132—133
19. Campher-Synthesen	136—138
20. Salvarsan-Synthesen	163—171
21. Synthese des Sulfoxyl-salvarsans	168—169
22. Plasmochin-Synthese	177—178
23. Trypallavin-Synthese	181—182
24. Rivanol-Synthese	182—183
25. Der Weg zum Germanin	184—185

Literatur.

- S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese, 6. Auflage, J. Springer, Berlin 1927.
 E. Waser, Synthese der organischen Arzneimittel, F. Enke, Stuttgart 1928.
 E. Fournéau, Heilmittel der organischen Chemie und ihre Herstellung, deutsch v. M. Tennenbaum, F. Vieweg, Braunschweig 1927.
 P. Friedländer, Fortschritte der Teerfabrikation und verwandter Industriezweige, Bd. 1—14, J. Springer, Berlin 1888—1926 [abgekürzt: Frdl.].

Die sonstige Literatur ist zitiert nach dem „Verzeichnis der im Chemischen Zentralblatt referierten Zeitschriften mit Angabe der dazugehörigen Druckabkürzungen und des Verlages“, herausgegeben von der Deutschen Chemischen Gesellschaft, Verlag Chemie, Berlin 1927. Die Jahreszahlen hinter den Patentnummern in den Fußnoten bedeuten nicht das Datum der Patentierung, sondern das Jahr der Ausgabe des betreffenden Patentbeschlusses.

Einleitung.

Die Einteilung des vorliegenden Buches ist nicht nach rein pharmakologischen Gesichtspunkten geschehen. Dabei würde oft das für das chemische Gefühl Zusammengehörige in außerordentlich störender Weise auseinandergerissen werden. Auch nach rein chemischen Gesichtspunkten allein ließ sich der Stoff nicht gliedern. Wenn man z. B. bei Schlafmitteln die Amide, die acylierten Harnstoffe und die Barbitursäure-Abkömmlinge an ganz verschiedenen Stellen finden würde, käme gerade der interessante Vergleich zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung dieser Stoffklassen nicht zur Geltung. Aus diesem Grunde sind bei der Einteilung des Buches Zugeständnisse nach beiden Richtungen hin gemacht worden. Das Wichtigste und Interessanteste bleibt für den Arzneimittel-Synthetiker der Zusammenhang zwischen dem Aufbau des Moleküls und seiner Wirkung. Es galt, möglichst die Parallelität der chemischen mit den pharmakologischen Zusammenhängen aufzuzeigen.

Infolgedessen sind sieben große Gruppen nach den hauptsächlichsten physiologischen Wirkungen aufgestellt worden. Innerhalb dieser Gruppen wurden die chemischen Zusammenhänge möglichst gewahrt. An geeigneter Stelle konnte auch manchmal ein kleines Sondergebiet eingeschaltet werden, wenn der historische oder chemische Zusammenhang es gestattete.

Was die Auswahl des Stoffes anbetrifft, so soll „modern“ nicht in dem Sinne verstanden werden, daß nur die in den letzten Jahren synthetisierten Arzneimittel, deren Anwendung natürlich auch von Modeströmungen und geschäftlichen Erwägungen stark abhängig ist, behandelt werden. Äther und Chloroform sind heute noch moderne Arzneimittel, über deren Synthese sich verschiedenes Wichtige sagen läßt.

Da in diesem Buche „Arzneistoffe“ behandelt werden, kann es sich nicht nur um Heilmittel handeln, sondern es wird auch häufig die Synthese von Stoffen geschildert, die nur die Organleistungen antreiben bzw. hemmen. Selbstverständlich ist das Ziel des Syn-

thetikers, wirkliche Heilmittel zu schaffen; aber häufig muß man sich damit zufrieden geben, synthetische Produkte herzustellen, die die Symptome der Krankheit zunächst einmal zum Verschwinden bringen.

Es wäre auch falsch, über Arzneistoffe, die die Ursache der Krankheit nicht heilen können, gering zu denken. Operationen sind im wesentlichen z. B. ja erst durch die Narcotica möglich geworden, und bei nervösen Leiden ist der Schlaf oft die beste Arznei; die Hypnotica, die ihn zu bringen imstande sind, sind sozusagen indirekte Heilmittel. Wenn man Substitutionstherapie treibt, heilt man zwar durch die Zufuhr synthetischer Stoffe, die der Körper selbst noch nicht oder nicht mehr aufzubauen vermag, die Krankheit nicht direkt; trotzdem können solche synthetischen Produkte wie Adrenalin oder Thyroxin außerordentlich günstig wirken. Die am Schlusse zu behandelnden Chemotherapeutica sind allerdings dem Ideal des Arzneimittels schon sehr nahe: sie vernichten mit den pathogenen Mikroben die Ursache der Krankheit und sind somit wirkliche Heilmittel.

Auf die „Synthese“ soll sich dieses Buch insofern beschränken, als eine sehr große Anzahl Arzneistoffe auf dem Markte sind, deren Konstitution man gar nicht kennt, und die den Chemiker nur analytisch, aber nicht synthetisch interessieren können. Die vielerlei Geheimmixturen, die Gemische natürlicher und synthetischer Produkte usw. können naturgemäß keinerlei Erwähnung finden. Aber es gibt eine größere Anzahl von Arzneimitteln, die aus Naturstoffen durch Veredelung, durch Halbsynthese sozusagen, hergestellt werden. Diese Synthesen bieten sehr viel Interessantes, und sie sollen deshalb auch hier besprochen werden.

I. Narcotica.

Unter Narcoticis sollen die Stoffe zusammengefaßt werden, die einen Zustand herbeiführen, in welchem Schmerz nicht mehr empfunden wird, und spontane Bewegungen sowie ein großer Teil der Reflexbewegungen aufgehoben sind. Die Atem- und Vasomotoren-tätigkeit, d. h. also die Tätigkeit der Nerven, die die großen Gefäße, wie z. B. das Herz, erregen, darf natürlich nicht durch ein Narcoticum erkennbar beeinträchtigt werden. Für gewöhnlich wird zwischen den Narcoticis und den Beruhigungs- oder Schlafmitteln nicht scharf unterschieden. Die Schlafmittel wirken zwar ganz ähnlich wie die Narcotica, aber es ist für die pharmakologische und auch chemische Betrachtung bedeutend klarer, wenn man diese beiden Gruppen trennt.

Unter den Narcoticis muß man zwei Gruppen unterscheiden, die physikalisch und chemisch wie auch pharmakologisch große Unterschiede aufweisen. Die erste Gruppe, die Inhalationsanästhetica, enthält ganz einfache, leicht flüchtige Substanzen, während die andere Gruppe hochkomplizierte, nicht flüchtige Körper, besonders Morphinderivate, umfaßt.

A. Inhalationsanästhetica.

1. Kohlenwasserstoffe.

Interessant ist, daß alle Kohlenwasserstoffe, die ungefähr zwischen 25° und 50° siedend, als Inhalationsanästhetica in Frage kommen. Es handelt sich also bei den Inhalationsanästheticis vor allen Dingen um die Flüchtigkeit, also eine rein physikalische Eigenschaft. Sowohl das normale Pentan, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$, vom Siedepunkt 36°, wie das Trimethyl-äthyl-methan, $(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{C} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, vom Siedepunkt 49° haben eine deutlich narkotische Wirkung.

Äthylen.

Brauchbarer und als Narcoticum vor allem in Amerika in der Praxis benutzt, ist das Äthylen; besonders bei kleineren Opera-

tionen, wenn Stickoxydul (Lachgas) nicht ausreicht, hat man in den letzten Jahren mit Äthylen gute Erfahrungen gemacht¹⁾, während das Propylen Erbrechen verursacht²⁾. Die Darstellung des Äthylens, $H_2C=CH_2$, geschieht am besten auf katalytischem Wege aus Äthylalkohol, den man bei 326° über Aluminiumoxyd leitet³⁾. Dabei erreicht man fast quantitative Ausbeuten.

Acetylen.

Von den Kohlenwasserstoffen, die eine dreifache Bindung enthalten, ist das Acetylen, $HC\equiv CH$, seit einigen Jahren unter dem Namen „Narcylen“ für Narkosezwecke eingeführt worden. Man gewinnt es aus Calciumcarbid und Wasser, wobei im Großbetriebe das Zusammenbringen der Ausgangsstoffe verschieden durchgeführt wird⁴⁾. Die Verunreinigungen bestehen besonders aus Phosphor- und Schwefelwasserstoff sowie Ammoniak. Das Roh-Acetylen, von dem in Deutschland im Jahre ungefähr 4 Millionen Kubikmeter in 40 Acetylenwerken hergestellt werden, wird für gewöhnlich mit Oxydations- oder Fällungsmitteln gereinigt. Als Oxydationsmittel hat sich Chlor in Form von Chlorkalk und Chromsäure bewährt. Bei Verwendung von Chlorkalk ist es notwendig, Zusätze zu machen, um die Entstehung freien Chlors zu verhindern. Man benutzt hierzu Calciumhydroxyd und chromsaure Salze, die außer der chlorbindenden noch reinigende Wirkung haben. Nach der Fällungsmethode reinigt man mit sauren Schwermetall-, besonders Kupfer-Salzen in salzsaurer Lösung. Das zur Inhalation gebrauchte Acetylen muß noch weitergehend gereinigt werden, wozu die Behandlung mit Chromsäuremasse wiederholt wird oder die Verunreinigungen an Absorptionsmitteln, z. B. Aktivkohle, gebunden werden. Den reflektorischen Widerstand des Kranken beim Einatmen versucht man durch Zusatz von flüchtigen Riechstoffen zu beseitigen⁵⁾.

¹⁾ C. L. Hewer, *Lancet* 208, 173 (1925); C. 1925, I 1341.

A. B. Luckhardt, *Klin. Wchschr.* 4., 739 (1925); C. 1925, II 69.

²⁾ I. T. Halsey, C. Reynoldt u. W. A. Prout, *Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics* 26, 479 (1926); C. 1926, I 3083.

³⁾ F. Ullmann, *Encykl. d. techn. Chemie*. (2. Auflage, 1928) I 754. W. Kesting, *Ztschr. angew. Chem.* 38, 362 (1925).

⁴⁾ F. Ullmann, *Encykl. d. techn. Chemie*, (2. Auflage, 1928) I 144.

⁵⁾ D.R.P. 403 083 (1924); *Frld.* 14, 1465; C. 1925, I 258.

D.R.P. 406 636 (1924); *Frld.* 14, 1464; C. 1925, I 1104.

D.R.P. 462 000 (1928); C. 1928, II 1381.

Bei der Narkose, die mit einem besonderen Apparat vorgenommen wird, läßt man zuerst 40, dann 60 bis 70% Narcylen im Gemisch mit Sauerstoff einatmen. Leider hat sich die Acetylen-Narkose wegen der großen Explosionsgefahr nicht in dem Maße einführen lassen, wie man es erhoffte. Das Acetylen, $\text{HC}\equiv\text{CH}$, wie auch das Stickoxydul, N_2O , sind die einzigen Narcotica, die nicht dadurch ihre Wirkung entfalten, daß sie an die Lipotide im Körper gebunden werden⁶⁾; sie werden vielmehr ständig wieder vom Patienten ausgeatmet, und sobald man mit der Zufuhr der Gase aufhört, ist die Narkose fast momentan und vor allem ohne Nachwirkung zu Ende. Das ist natürlich ein außerordentlicher Vorteil dieser Narcotica. Ähnliches sucht man neuerdings durch die Konstruktion besonderer Apparate auch für die langanhaltende Narkose mit Stickoxydul zu erreichen.

2. Halogenide.

Äthylhalogenide.

Auch wenn wir die Gruppe der Halogenide betrachten, kann man sagen, daß fast alle Chlor- und Bromderivate in dem Siedepunktsbereich zwischen 25° und 50° als Narcotica brauchbar sind. Äthylchlorid, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{Cl}$, benutzt man besonders im Gemische mit Äthylbromid („Narcoform“, „Somnoform“) zum Einleiten von Narkosen. Das Äthylchlorid wird außerdem als Lokalanästheticum verwandt, indem man seine Verdampfungskälte benutzt, um das Gewebe unempfindlich zu machen.

Äthylchlorid wird aus Alkohol mit Salzsäure-Gas in Gegenwart von entwässertem Calciumchlorid dargestellt, wobei es kontinuierlich abdestilliert⁷⁾. Äthylbromid wird bei kleineren Operationen als Inhalationsanästheticum gebraucht, allerdings nur, wenn Komplikationen und größere Blutungen nicht zu erwarten sind. Seine Darstellung aus Alkohol, Kaliumbromid und Schwefelsäure ist äußerst einfach⁸⁾, aber auch durch Halogenwasserstoffanlagerung an Äthylen mit Hilfe von Katalysatoren ist die Darstellung der Alkylhalogenide möglich⁹⁾.

⁶⁾ H. Wieland, Arch. Pathol. u. Pharmak. **92**, 96 (1922); C. **1922**, I 1083; siehe aber: H. K. Meyer u. H. Hopf, Ztschr. physiol. Chem. **126**, 281, (1923); C. **1923**, III 175.

⁷⁾ D.R.P. 280 740 (1914); Frdl. **12**, 22; C. **1915**, I 104.

⁸⁾ D.R.P. 52 982 (1890); Frdl. **2**, 551; C. **1891**, I 110.

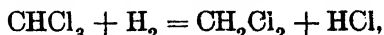
⁹⁾ D.R.P. 403 507 (1924); Frdl. **14**, 438; C. **1925**, I 1370.

D.R.P. 417 170 (1925); C. **1925**, II 2089. — F.P. 574 800 (1924); C. **1924**, I 895.

Methylenchlorid.

Von den Dichloriden wird das Methylenchlorid, CH_2Cl_2 , besonders in England seit langem angewandt, doch soll es, ähnlich wie Tetrachlorkohlenstoff, Erbrechen hervorrufen und Konvulsionen zur Folge haben. Chemisch interessant ist, daß das Mono- und das Trichlormethan, CH_3Cl und CHCl_3 , als Narcotica erheblich brauchbarer sind als das Di- und das Tetrachlormethan, CH_2Cl_2 und CCl_4 ; Tetrachlorkohlenstoff ruft schwere Schädigungen des Stoffwechsels hervor und wirkt auf die Blutkörperchen siebenmal so stark zersetzend wie das Chloroform¹⁰⁾. Dieser biologische Befund zeigt eine sehr bemerkenswerte Analogie zur chemischen Reaktionsfähigkeit dieser Chloride; denn Methylenchlorid und Chloroform reagieren erheblich leichter als Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff¹¹⁾. Das Methylenchlorid wird unter dem Namen „Solästhin“ in neuerer Zeit zur Einleitung der Vollnarkose und zur Rauschnarkose auch in Deutschland empfohlen.

Man stellte es früher durch Einfließenlassen von Salzsäure in ein Gemisch von Zink, Chloroform und Alkohol her,



wobei das Chloroform zu Methylenchlorid und Salzsäure reduziert wird. Neuerdings oxydiert man auch zu seiner Darstellung Methylenchlorid mit Chlor, indem man das Gemisch durch ein auf 360–380° erhitztes Rohr leitet: $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}_2 = \text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{HCl}$. Dabei erhält man neben Spuren von Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff in 92-proz. Ausbeute Methylenchlorid¹²⁾. Diese Reaktion bei hoher Temperatur erklärt sich wieder aus der Beständigkeit des Methylenchlorids gegenüber Chloroform.

Chloroform.

Viel wichtiger als alle bisher genannten Narcotica ist das Chloroform, CHCl_3 . Es wurde von Liebig 1831 entdeckt; 1834 ermittelte Dumas seine richtige Zusammensetzung. Im Jahre 1847 fand Flourens die betäubende Wirkung auf Tiere und Simpson hat in demselben Jahre in 80 Fällen chirurgische und gynäkologische

¹⁰⁾ V. Grimm, A. Heffter, S. Joachimoglu, Vierteljahrschrift f. gerichtl. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen 48, 2. Suppl. (1916).

¹¹⁾ P. Petrenko-Kritschenko u. V. Opotzky, B. 59, 2131 (1926); C. 1926, II 2782.

¹²⁾ E.P. 283 119 (1928); C. 1928, II 1034.

Operationen in Chloroformnarkose ausgeführt. Interessant ist, daß früher auf ungefähr 2000 Chloroformnarkosen ein Todesfall kam, während jetzt infolge der großen Erfahrung (Tropfnarkose!) bei der Ausführung der Narkose erst bei 5000 Chloroformnarkosen ein Todesfall zu beklagen ist. Der lange Streit, ob Äther oder Chloroform das ungefährlichere Narkosemittel sei, ist zugunsten des Äthers entschieden worden. In der Äthernarkose starb früher einer von 5000 Patienten, heute entfällt ungefähr ein Todesfall auf 13 000 Narkosen. Allerdings soll z. B. im Jahre 1894 auf 1000 Äthernarkosen ein Fall gekommen sein, bei dem der Patient infolge der Narkose später an Lungenentzündung starb. Solche nachträglichen Folgen treten heute nach einem Ätherrausch viel seltener auf, da man die Narkose-Technik erheblich besser beherrscht.

Chloroform wurde früher im wesentlichen aus Alkohol und Chlorkalk dargestellt¹³⁾, wobei zunächst eine Chlorierung und Oxydation des Alkohols zum Trichloracetaldehyd, $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$, stattfindet. Durch das Calciumhydroxyd wird dieser dann in Chloroform und Ameisensäure gespalten (siehe auch S. 24).

1. $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH} + \text{O} = \text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$;
2. $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + 3 \text{Cl}_2 = \text{CCl}_3 \cdot \text{CHO} + 3 \text{HCl}$;
3. $2 \text{CCl}_3 \cdot \text{CHO} + \text{Ca}(\text{OH})_2 = 2 \text{CH} \cdot \text{Cl}_3 + \text{Ca}(\text{OOCH})_2$.

Bei diesem Verfahren benutzt man Chlorkalk von ganz bestimmtem Gehalt an positivem Chlor. Man läßt vier Teile Chlorkalk und drei Teile Alkohol mit 13 Teilen Wasser auf 40° sich erwärmen, worauf die Reaktion langsam unter Selbsterwärmung des Gemisches bis auf 60° vor sich geht.

Obgleich 1887 das Spiritusgesetz bedeutende Erleichterungen für die Chloroform-Darstellung aus Alkohol brachte, gewann man das Chloroform doch in immer steigendem Maße aus Aceton¹⁴⁾. Da das elementare Chlor viel billiger als das im Chlorkalk gebundene ist, wird die Chloroformfabrikation meistens in oder bei großen Chlorfabriken durchgeführt. Bei der Chlorierung des Acetons entsteht Trichlor-aceton, das ebenso wie der Trichlor-acetaldehyd leicht zu verseifen ist.

1. $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \rightarrow \text{CCl}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$;
2. $2 \text{CCl}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 + \text{Ca}(\text{OH})_2 = 2 \text{CHCl}_3 + \text{Ca}(\text{OOC} \cdot \text{CH}_3)_2$.

¹³⁾ G.M., Chem.-Ztg. 10, 338 (1886).

¹⁴⁾ S. P. Sadtler, Pharmaz.-Journ. [3] 997, '84 (1889); C. 1889, II 440.

Sieht man die moderne Synthese der für die Herstellung von Chloroform in Frage kommenden Grundstoffe an (Tafel 1), dann erscheinen Alkohol (3) und Aceton (9) als Ausgangssubstanzen unrationell. Aus Acetylen (1) läßt sich mit Quecksilberoxyd in 15-proz., 75° warmer Schwefelsäure Acetaldehyd (2) fast quantitativ gewinnen. Aus Acetaldehyd kann man mit Chlorkalklösung in der Wärme unter energischem Rühren Chloroform (23) in 80-proz. Ausbeute herstellen¹⁵⁾. Die Chloroformgewinnung aus Acetaldehyd ist daher das für die Zukunft aussichtsreichste Verfahren. In der Tafel 1 sind außerdem noch verschiedene Synthesen zusammengestellt, aus denen die Zusammenhänge zwischen der grundlegenden Umsetzung von Kalk und Kohle mit verschiedenen für die Arzneimittelsynthese wichtigen Zwischen- oder Endprodukten hervorgeht.

Nun ist aber Chloroform augenblicklich gar kein Haupt-, sondern nur Nebenprodukt. Bei der Indigodarstellung wird sehr viel Chloroessigsäure benötigt, wobei soviel Trichloroessigsäure abfällt, daß es lohnt, diese durch Kochen mit Wasser oder Alkalien oder Stickstoffbasen (Anilin, Pyridin, Chinolin) in Chloroform zu spalten¹⁶⁾.

In Amerika stellt man auch Chloroform durch Reduktion von Tetrachlorkohlenstoff her. Durch Anwendung von feinverteiltem Eisen oder Eisenhydroxydul und Wasser unter Ausschluß von Säure erhält man so bei energischem Rühren bis zu 90% an Chloroform¹⁷⁾.

Das technische Chloroform wird in maschinellen Wäschern mit Schwefelsäure gewaschen; nach einmaliger Destillation aus kupfernen Destillierapparaten über etwas Soda genügt es an sich vollkommen für medizinische Zwecke. Die Todesfälle bei der Narkose führte man früher auf Verunreinigungen des Chloroforms zurück, sie beruhen aber auf allmählicher Zersetzung des Chloroforms in Phosgen und Salzsäure. Es ist also zwecklos, besonders komplizierte Reinigungsverfahren für das Narkose-Chloroform anzuwenden, denn der Phosgenabspaltung kann man allein durch Zusatz von 1% abs. Alkohol und durch Aufbewahren in dunklen, nicht zu großen Flaschen mit vollkommen ausreichender Sicherheit vorbeugen. Trotzdem sind verschiedene Verfahren ausgearbeitet worden, die auch heute noch für eine weitere Reinigung angewandt werden.

¹⁵⁾ D.R.P. 339 914 (1921); Frdl. 13, 36; C. 1921, IV 910.

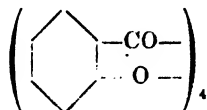
D.R.P. 347 460 (1914); Frdl. 14, 103; C. 1922, II 588.

F.P. 521 700 (1920); C. 1921, IV 910.

¹⁶⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), III 362.

¹⁷⁾ A.P. 753 325 (1904). DRP. 416 014; C. 1925, II 1795.

Danach wird z. B. Chloroform in flüssiger Luft auf ungefähr -100° abgekühlt und so krystallin gewonnen. Die Krystalle werden zentrifugiert, gewaschen und ergeben ein vollkommen reines Präparat (Chloroform medicinale „Pictet“). Das sogenannte Chloroform „Anschütz“ wird in der Weise gereinigt, daß man aus zwei Mol Chloroform und 1 Mol Tetrasalicylid eine Anlagerungsverbindung herstellt. Das Tetrasalicylid



wird mit Phosphor-oxychlorid aus der Salicylsäure gewonnen¹⁸⁾. Die Verbindung des Chloroforms mit dem Salicylid läßt sich auf dem Wasserbade wieder spalten, wobei man ein äußerst reines Chloroform erhält.

3. Äther.

Für längere Narkosen benutzt man heutzutage meistens den Äthyläther. Das Chloroform wird nur dann angewandt, wenn Äther wegen seiner Feuergefährlichkeit oder aus speziellen, medizinischen Gründen nicht gebraucht werden kann. Der Methyl-äthyl-äther und der Methyl-propyl-äther bieten dem Diäthyl-äther gegenüber für Narkosezwecke keinen Vorteil und sind teurer. Die Wirkung des Diäthyl-äthers beruht einmal auf dem Vorhandensein von Alkylgruppen; schon der Äthylalkohol selbst besitzt ja eine bedeutende narkotische Wirkung. Daß der Äther gegenüber dem Alkohol so erheblich stärker narkotisch wirkt, beruht darauf, daß er der Oxydationswirkung der Zelle gegenüber beständig ist, während der Alkohol im Organismus sofort abgebaut wird. Diese Festigkeit des Äthers gegenüber oxydierenden Einflüssen hängt mit der Bindung zweier Alkyle am gleichen Sauerstoffatome zusammen. Der Äther gelangt daher bis zu dem Organe, das für seine Aufnahme am geeignetsten ist, nämlich dem Großhirn. Durch die Betäubung des Großhirns entsteht die Äthernarkose.

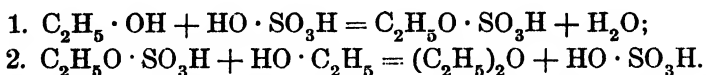
Von den synthetischen, organischen Arzneistoffen ist der Äther wohl der älteste; schon Valerius Cordus hat ihn 1540 synthetisiert. Für seine arzneiliche Verwendung ist es interessant, daß schon im Jahre 1795 ein Arzt in Birmingham Äther zur Beseitigung von Atemnot bei Lungenkranken einatmen ließ, und daß kurz darauf ein

¹⁸⁾ D.R.P. 68 960; Frdl. 3, 822; C. 1893, II 508.

D.R.P. 69 708 (1893); Frdl. 3, 824; C. 1893, II 639.

Kranker bis zur Bewußtlosigkeit durch Äther narkotisiert wurde. Diese Anwendung war aber viele Jahre lang dem Gedächtnis der Zeitgenossen entschwunden und erst 1842 hat ein englischer Arzt in Athen wieder mit Ätherbetäubung operiert. Auch seine Erfahrungen wurden nicht veröffentlicht, so daß man den Chemiker Jackson, der in Boston im Jahre 1846 den Zahnarzt Morton und den Chirurgen Warren zur Anwendung des Äthers veranlaßte, als Schöpfer der Äthernarkose bezeichnen muß. Die Zahnärzte und Chirurgen wurden daraufhin auf den Äther wieder aufmerksam und schon im nächsten Jahre wurde in Wien erstmalig in Deutschland eine Äthernarkose ausgeführt. Die Einführung des Äthers hat sich also ungefähr ebenso wie die des Lachgases vollzogen. Davy hat 1800 dieses Gas entdeckt und auf seine schmerzbetäubende Wirkung hingewiesen. Aber auch beim Stickoxydul hat es dann noch 44 Jahre gedauert, bis es aufs neue, und zwar in der Zahnheilkunde, angewendet wurde.

Die chemische Zusammensetzung des Äthers war von französischen Chemikern 1815 aufgeklärt worden, aber daß in ihm zwei Äthyle an ein Sauerstoffatom gebunden sind, sowie seine Entstehung aus Alkohol und Schwefelsäure über das Äthylsulfat und dessen Zerlegung durch ein zweites Alkoholmolekül stellte erst 1851 Williamson klar.



Während die Ätherdarstellung aus Alkohol und Schwefelsäure bei 130 bis 140° chemisch kaum Schwierigkeiten bereitet (Tafel 1,7), hatte die Industrie zunächst bei diesem Prozesse apparative Hindernisse zu überwinden. Erst durch die Verwendung des Hartbleies als Werkmaterial ließ sich die Reaktion auch im Großen fortlaufend gestalten. Man läßt heute ständig Alkohol zur Säure fließen und destilliert kontinuierlich Äther im Gemische mit Wasser ab; so werden 95% der theoretischen Ausbeute an Diäthyläther erhalten. Zu seiner Reinigung wird er mit Soda oder Kalkmilch behandelt, um Schwefeldioxyd-Spuren zu entfernen. Der von schwefliger Säure befreite, noch alkoholhaltige Äther wird durch fraktionierte Destillation vom Alkohol befreit, passiert unter Umständen Reinigungszylinder mit Holzkohle, die das sog. Weinöl zurückhalten, und wird dann über Chlorcalcium getrocknet. Nach dieser intensiven Reinigung ist für medizinische Zwecke nur noch notwendig, den Äther mehrmals zu fraktionieren. Eine Destillation über Natrium ist dabei überflüssig.

Wie beim Chloroform hat man auch hier die Reinigung für Narkosezwecke noch weiter treiben wollen. So ist z. B. vor einigen Jahren in Holland ein Verfahren ausgearbeitet worden, nach dem man Benzidin mit einem halben Mol Krystalläther auskrystallisieren läßt¹⁹⁾. Die getrockneten Krystalle geben den Äther bei 100° wieder ab, der dann in einer Wasserstoffatmosphäre destilliert wird.

Bei längerem Stehen des Äthers bildet sich Ätherperoxyd²⁰⁾, das manchmal schwere Explosionen hervorgerufen hat. Mit Eisen(2)-sulfat und Ammoniumrhodanid kann auf einen etwaigen Peroxydgehalt im Äther geprüft werden; peroxydfreier Äther gibt dabei keine Rotfärbung.

Trotz der erheblichen Äthermengen, die man für Narkosezwecke benötigt, spielt seine arzneiliche Verwendung übrigens nur eine ganz untergeordnete Rolle für die Gesamtproduktion. Alkohol und Äther werden in großem Maßstabe zum Gelatinieren der Nitrozellulose und zur Herstellung des rauchlosen Pulvers benutzt, vor allem benötigt aber die Kunstseiden-Industrie große Mengen Äther. Zur Kollodiumherstellung und in Amerika z. B. auch zum Anlassen der Automobile im Winter werden heute viel größere Mengen Äther verwendet, als für Narkosezwecke verbraucht werden.

A v e r t i n.

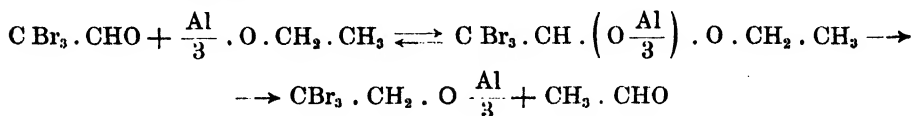
Anhangsweise möge bei den Inhalationsanästheticis noch das Avertin genannt werden. Es wird zwar nicht eingeatmet, sondern durch die Darmwand dem Körper einverleibt, aber es gehört doch zu den Narcoticis und wird in Kombination mit ihnen jetzt so oft verwandt, daß es schon hier erwähnt sei. Das „Avertin“, $\text{CBr}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, ist ein Tribrom-äthyl-alkohol, dessen Herstellung in guter Ausbeute erst vor wenigen Jahren glückte. Zuerst wurde beobachtet, daß das Chloral sowie der Tribrom-acetaldehyd durch Hefe in einer Zuckerlösung reduziert werden kann²¹⁾. Später wurde gefunden, daß diese biochemische Reduktion der Halogen-aldehyde zu den Alkoholen auch durch Einwirkung von Aluminiumäthylat und Alu-

¹⁹⁾ E.P. 219 273; C. 1926, I 2246.

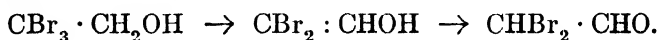
²⁰⁾ H. Wieland und A. Wingler, A. 431, 316 (1923); C. 1923, III 826.

²¹⁾ R. Willstätter u. W. Duisberg, B. 56, 2283 (1923); C. 1924, I 38.

miniumchlorid²²⁾ auf eine alkoholische Lösung der Trihalogen-aldehyde bewerkstelligt werden kann.



Dadurch ist das Avertin und auch der Trichloräthylalkohol (S. 22) ziemlich leicht zugänglich geworden. Allerdings spaltet das Avertin bei höheren Temperaturen leicht Bromwasserstoff ab, und es bildet sich Dibrom-acetaldehyd, der bereits in geringeren Mengen schwere Darm-schädigungen verursacht:



Da man bei der Avertinanwendung naturgemäß in gefährlichen Momenten nicht die Narkose wie bei reinen Inhalationsanästheticis beliebig unterbrechen kann, narkotisiert man mit Avertin nur in einem für die Vollnarkose nicht ausreichenden Maße; um volle Narkosentiefe zu erreichen, braucht man dann nur noch geringe Mengen von Inhalationsnarcoticis. An sich bedeutet die Einführung des Avertins, was die persönliche Empfindung des Patienten anbetrifft, sicher einen Fortschritt, da „die Beleidigung der Psycho“ durch die Narkose, von der man gesprochen hat, fast vollständig wegfällt, doch sind über die Avertinnarkose die klinischen Erfahrungen noch nicht abgeschlossen.

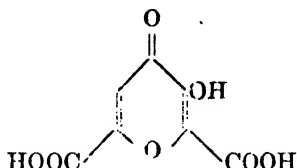
B. Nicht flüchtige Narcotica.

Daß das Skopolamin und vor allem das Morphinum, sowie seine vielen Derivate nicht etwa als Schlafmittel, als Hypnotica, zu bezeichnen sind, geht schon aus Folgendem hervor: Die schlafbringende Wirkung dieser Substanzen tritt erst bei Dosen auf, die gefährlich sein können. Während Morphin vor allem auf das Nervenzentrum des Gehirns wirkt, beeinflusst Skopolamin die motorischen Zentren und ergänzt so die Morphin- und Schlafmittelwirkung. Vom Skopolamin kann in diesem Zusammenhange nicht gehandelt werden, da wir von seiner Synthese noch weit entfernt sind. Die Vollsynthese des Morphins ist zwar auch noch nicht geglückt, aber die Veränderungen dieses Moleküls auf synthetischem Wege sind chemisch interessant.

²²⁾ H. Meerwein u. R. Schmidt, A. 444, 221 (1925); C. 1925, II 2314. E.P. 251 890; C. 1926, II 1097.

Morphin.

Das Morphin oder vielmehr die Opium- und Bilsenkrautauszüge sind schon im Altertum und im Mittelalter zur Betäubung verwendet worden, und das Morphin wurde als erstes Alkaloid von dem Apotheker Sertürner 1806 isoliert. Wenn man die Opiumkuchen, die aus Ost-Indien, China, Persien und Kleinasien kommen, mit heißem Wasser auszieht, so gehen ungefähr 20 Alkaloide als Salze der Mekonsäure, einer Oxy- γ -pyron-dicarbonsäure,



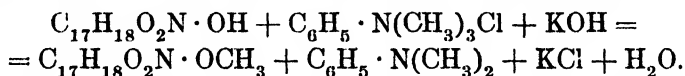
der Milch-, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, oder der Schwefelsäure in Lösung. Durch Calciumchlorid lassen sich die schwerlöslichen Kalksalze dieser Säuren neben harzigen Produkten ausfällen. Die Basen bleiben als Hydrochloride gelöst; engt man die Lösung ein, dann krystallisieren zuerst die Hydrochloride des Morphins (Tafel 2,1) und Kodeins (2) aus. Morphin und Kodein lassen sich infolge der stärkeren Basizität des Kodeins leicht trennen. Beim Behandeln der Hydrochloride in wässriger Lösung mit Ammoniak fällt Morphin aus. Das Narkotin (s. S. 129), Thebain (3), Papaverin und Narcein werden aus dem von Morphin und Kodein befreiten Sirup durch fraktionierte Fällung mit Ammoniak isoliert. Obgleich man auch die Gesamtalkaloide des Opiums als Gemisch ihrer Chloride z. B. im „Pantopon“ verwendet, so kommt doch den isolierten Basen, vor allem dem Morphin, Kodein und Thebain, für die Synthese von Arzneimitteln eine große Bedeutung zu. Besonders seitdem man gelernt hat, das furchtbare Krampfgift Thebain zu sehr nützlichen Arzneimitteln zu verarbeiten, besitzen diese Veredelungs-Synthesen große Bedeutung.

Kodein.

Das Kodein (Tafel 2,2), das sich vom Morphin nur durch die Methylierung am phenolischen Hydroxyl unterscheidet, wirkt im Tierversuch viel giftiger als Morphin. Für den Menschen ist es aber merkwürdigerweise bei weitem nicht so gefährlich, da er ungefähr das zehnbis zwanzigfache der Morphindosis an Kodein verträgt. Wir haben hier einen der seltenen Fälle in der Pharmakologie, bei dem der Tierversuch zu ganz anderen Ergebnissen führt als die klinische

Prüfung. Da nun das Kodein nur zu wenigen Zehntel-Prozenten im Opium vorkommt, lag es nahe, aus dem Morphin, das zu rund 6—12% im Opium vorhanden ist, durch Methylierung Kodein herzustellen.

Für die Alkylierung des Morphins an der phenolischen Hydroxylgruppe wurden innerhalb eines Vierteljahrhunderts ungefähr ein Dutzend Patente genommen. Man hat die Methylierung mit methylschwefelsauren Salzen, Dimethylsulfat, Diazomethan, auch Nitroso-methyl-urethan und Basen, mit Benzol-sulfonsäure-methylester und noch auf verschiedenen anderen Wegen vorgenommen. Heute wird Morphin nur noch mit quaternären Ammoniumbasen methyliert²³⁾. Hierbei erhält man nämlich keine quaternären Morphinsalze als Nebenprodukte, wodurch sonst die Ausbeute stark herabgesetzt wird.



Die Alkylierung wird so durchgeführt, daß man an Dimethyl-anilin Methylchlorid anlagert und das entstandene Phenyl-trimethyl-ammoniumchlorid mit Kalilauge in Methylalkohol behandelt. So erhält man die quaternäre Ammoniumbase neben Kaliumchlorid, das abfiltriert wird. Zu der methylalkoholischen Lösung wird nun Morphin hinzugesetzt und das Gemenge zehn Stunden auf 140° im Autoklaven erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methylalkohols entfernt man das Dimethyl-anilin mit Wasserdampf, trennt die äußerst geringen Reste des Morphins von dem Kodein durch Behandeln mit Natronlauge und Benzol und erhält eine fast theoretische Ausbeute an Kodein.

Dionin.

Aus dem Morphin hat man noch eine Reihe von Arzneimitteln durch Einführung höherer Alkyle in die phenolische Hydroxylgruppe hergestellt. Diese Präparate, wie z. B. das „Dionin“, der dem Kodein entsprechende Äthyl-äther, zeigen aber diesem gegenüber keine Vorzüge. Das Dionin wird besonders noch in der Augenheilkunde als schmerzstillendes Mittel gebraucht. Man stellt es aus Morphin durch längeres Kochen mit äthylschwefelsaurem Kalium in wäßrig-alkoholischer Lösung²⁴⁾ her.

Ein anderer Morphin-äther, das „Peronin“, der statt der Methylgruppe des Kodeins die Benzylgruppe enthält, wurde aus Morphin mit Benzylchlorid und Natrium-äthylat gewonnen; er ist vor kurzem aus dem Handel zurückgezogen worden.

²³⁾ D.R.P. 247 180 (1912); Frdl. 10, 1215; C. 1912, II 73.

²⁴⁾ D.R.P. 39 887 (1886); Frdl. 1, 582; C. 1887, 1095.

Heroin.

Das Morphin wurde aber nicht nur alkyliert, sondern auch acyliert. Das „Heroin“ ist ein solches Acylprodukt, das aus Morphin durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid auf 85°²⁵⁾ oder durch Umsetzen mit Acetylchlorid bei gewöhnlicher Temperatur gewonnen wird, wobei die phenolische und alkoholische Hydroxylgruppe des Morphins acetyliert werden. Heroin bewirkt eine erhebliche Beschränkung der Atmung und der Erregbarkeit des Atemzentrums und wird daher besonders bei Hustenreiz verwendet.

Paralaudin.

Man hat schließlich in den Sechsring des Heroins, an dem die alkoholische Hydroxylgruppe steht, noch zwei Wasserstoffatome katalytisch angelagert. Der so entstehende Stoff, das „Paralaudin“, kann zu ähnlichen Zwecken wie das Heroin, aber in größerer Dosis verwandt werden.

Paracodin.

Auf der Tafel 2 lassen sich am besten die Zusammenhänge zwischen den drei Alkaloiden Morphin (1), Kodein (2) und Thebain (3) mit den halbsynthetischen Arzneimitteln, dem Dilaudid (4), Dicodid (5), Paracodin (7) und Eukodal (13) übersehen. Wenn man das Morphin (1) oder das Kodein (2) mit Wasserstoff und wenig Edelmetallkatalysator, z. B. Palladium, behandelt, so wird in normaler Weise zunächst der Kern mit der alkoholischen Hydroxylgruppe reduziert²⁶⁾. Das Dihydro-morphin (6) läßt sich durch Methylierung in ähnlicher Weise, wie sich das Morphin in das Kodein verwandeln läßt, in das Dihydro-kodein (7) überführen. Für die Gewinnung des Dihydro-kodeins, das unter dem Namen „Paracodin“ in den Handel kommt, stehen also zwei Wege offen. Zwar ist die Wirkung des Paracodins geringer als die des Morphins, aber sie setzt schneller ein und hält länger an als die des Kodeins. Da keine Gewöhnung eintritt, gilt das Paracodin als weniger gefährlich.

Dilaudid und Dicodid.

Behandelt man das Morphin oder Kodein mit Wasserstoff und viel Edelmetallkatalysator, so wird zwar auch dieselbe Doppel-

²⁵⁾ O. Hesse, A. 222, 205 (1884); C. 1884, 249.

²⁶⁾ L. Oldenberg, B. 44, 1829 (1911); C. 1911, II 694.

D.R.P. 260 233 (1913); Frdl. 11, 996; C. 1913, II 104.

A. Skita u. H. H. Franck, B. 44, 2865 (1911); C. 1911, II 1731.

bindung hydriert, aber gleichzeitig die alkoholische Hydroxylgruppe in eine Ketogruppe verwandelt. Man erzielt also bei dieser Reaktion eine Umlagerung der Bindungen, ohne daß die Oxydationsstufe geändert wird²⁷⁾. Aus dem Morphin erhält man so das Dihydromorphinon oder „Dilaudid“ (4), das durch Methylierung in das Dihydro-kodeinon oder Dicodid (5) übergeht. Das „Dicodid“ kann natürlich auch aus dem Kodein durch die entsprechende Reaktion unmittelbar erhalten werden. Schließlich kann man das Kodein mit Chromsäure in Essigsäure in leidlicher Ausbeute zum Kodeinon (8) oxydieren²⁸⁾, durch dessen Hydrierung man ebenfalls zum Dicodid (5) kommt²⁹⁾. Das Dicodid steht an Wirkung dem Morphin außerordentlich nahe und übertrifft es zuweilen. Die geringe hypnotische Wirkung, die das Morphin mitunter neben der narkotischen noch zeigt, soll beim Dicodid fast ganz fehlen. Obgleich es die Reflextätigkeit der Schleimhäute weit stärker als das Morphin herabsetzt, verursacht es keinerlei Schläfrigkeit³⁰⁾. Besonders wichtig ist, daß man dieses wertvolle Arzneimittel auch aus dem sonst wertlosen und zu immerhin 1% im Opium enthaltenen Thebain (3) gewinnen kann. Die krampferregende Wirkung des Thebains rührt daher, daß der Ring, der im Kodein die alkoholische Hydroxylgruppe trägt, im Thebain statt einer Doppelbindung deren zwei enthält; außerdem sind im Thebainmolekül statt der einen Methylgruppe des Kodeins zwei vorhanden. Um aus dem Thebain nützliche Heilmittel herzustellen, muß die Methoxyl- in eine Ketogruppe verwandelt und diesem Ringe seine stark ungesättigte Natur genommen werden. Die Reduktion des Thebains gelingt mit Wasserstoff und Platinmohr in salzsaurer Lösung. Das entstandene Dihydrothebain (9) kann durch Behandeln mit konzentrierter Salzsäure in das Dicodid (5) übergeführt werden, wobei Methylchlorid abgespalten wird³¹⁾.

Vorhin wurde schon erwähnt, daß man das Dicodid (5) aus dem Kodeinon (8) gewinnen kann. Kodeinon ist aber nicht nur aus Kodein

²⁷⁾ D.R.P. 365 683 (1922); Frdl. 14, 1301; C. 1923, II 917.

D.R.P. 380 919 (1923); Frdl. 14, 1302; C. 1924, I 1272.

²⁸⁾ D.R.P. 408 870 (1925); Frdl. 14, 1303; C. 1925, I 1813.

²⁹⁾ C. Mannich u. H. Löwenheim, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 258, 295 (1920); C. 1921, III 110.

³⁰⁾ R. Schindler, Münch. med. Wechschr. 70, 467 (1923); C. 1923, III 91.

³¹⁾ M. Freund u. E. Speyer, B. 53, 2255 (1920); C. 1921, I 408.

durch Oxydation zugänglich, sondern auch aus dem billigen Thebain. Läßt man Brom in Eisessig auf Thebain einwirken, so treten zunächst zwei Bromatome an die Doppelbindung. Dann wird Methylbromid abgespalten, so daß man Bromkodeinon (10) erhält. Bei der Reduktion dieses Bromkodeinons in verdünnter Essigsäure mit Palladium-Tierkohle wird unter intermediärer Bildung von Kodeinon (8) Bromwasserstoff abgespalten und durch weitere Reduktion Dicodid (5) gewonnen³²⁾.

Eucodal.

Bromkodeinon (10) ist auch Zwischenprodukt bei der „Eucodal“-Herstellung (13). Wenn man Bromkodeinon mit Hydroxylamin kocht, erhält man das Oxykodeinon-oxim (11)³³⁾. Unter Ammoniak-Entwicklung läßt sich dieses Oxim in saurer Lösung mit Palladium-Tierkohle zum Eucodal reduzieren³⁴⁾. Der andere Weg, der zum Eucodal führt, verläuft über das Oxykodeinon (12). Diesen Stoff erhält man aus dem Thebain in heftiger Reaktion, wenn man die Eisessiglösung des Alkaloids mit Wasserstoffsuperoxyd behandelt, dann mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak übersättigt³⁵⁾. Früher hat man das Oxykodeinon (12) direkt mit Wasserstoff und Platinmohr in verdünnter Essigsäure zum Eucodal (13) reduziert³⁶⁾, man kann aber auch erst mit Hydroxylamin das Oxim herstellen und dieses dann reduzieren.

Das Eucodal steht in bezug auf seine schmerzstillende Wirkung zwischen dem Morphin und Kodein und erregt im Gegensatz zum Thebain keine Krämpfe. Durch die Synthese des Dicodids und Eucodals, über die erst seit 1914 gearbeitet wird, hat man also eine weitgehende Veredelung des Thebains erreicht.

Eupaverin.

Anhangsweise soll an dieser Stelle noch ein synthetisches Arzneimittel erwähnt werden, das berufen erscheint, eines der Nebenalkaloide des Morphins, das Papaverin, zu ersetzen. Papaverin gehört zwar pharmakologisch nicht zur Gruppe des Morphins, son-

³²⁾ M. Freund, B. 39, 847 (1906); C. 1906, I 1173.

E. Speyer u. K. Sarre, B. 57, 1404 (1924); C. 1924, II 2039.

³³⁾ D.R.P. 296 916 (1916); Frdl. 13, 880; C. 1917, I 716.

³⁴⁾ E. Speyer, A. 430, 37 (1923); C. 1923, I 1186.

³⁵⁾ D.R.P. 286 431 (1914); C. 1915, II 639.

³⁶⁾ D.R.P. 296 916 (1917); Frdl. 13, 880; C. 1917, I 716.

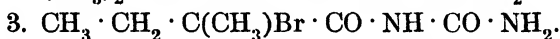
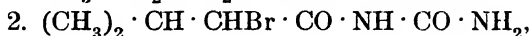
dern es wird vor allem zur Entspannung bei krampfartigen Zuständen der glattmuskeligen Organe, wie Magen und Darm, Uterus und Gallenblase verwandt, aber es besitzt abgesehen vom gemeinsamen natürlichen Vorkommen eine gewisse chemische Verwandtschaft zum Morphin, da beide Alkaloide als Isochinolin-Derivate aufgefaßt werden können. Papaverin (I, S. 19) ist viel einfacher gebaut als Morphin (siehe Tafel 2, 1), und das Eupaverin (II), der neue synthetische Arzneistoff, durch den man das natürliche Papaverin ersetzen will, hat fast die gleiche Konstitution.

Über die Synthese des Eupaverins, die von den Laboratorien der Firma Merck ausgearbeitet wurde, kann man bis jetzt nur Vermutungen aussprechen, da noch keine Veröffentlichung erfolgt ist. Wahrscheinlich wird das Aminoketon der Formel III, das wohl ähnlich wie der Zwischenstoff der Merckschen Ephedrin-Synthese (s. S. 127) zugänglich ist, mit dem Säurechlorid (IV) kondensiert. Reduziert man das entstandene Keton (V) zum Alkohol (VI) und kocht diesen in Xylol mit Phosphorpentoxyd, so werden wahrscheinlich zwei Mol Wasser abgespalten und Eupaverin (II) erhalten.

II. Sedativa und Hypnotica.

Außerlich unterscheiden sich die Sedativa oder Beruhigungs- und die Hypnotica oder Schlafmittel von den Inhalationsanästheticis schon dadurch, daß es sich bei ihnen fast ausschließlich um feste Substanzen handelt. Ihre Wirksamkeit ist von der der Inhalationsanästhetica nur graduell verschieden. Man kann naturgemäß ihre Wirkung nicht unterbrechen und darf daher durch sie nur das erste Stadium der Narkose, d. h. also eine gewisse Schmerzlosigkeit und eine geringe Beeinträchtigung der Nervenzellen-Funktionen erreichen. Die Beruhigungs- und Schlafmittel vermögen, wie wir wissen, in die Nervenzellen einzudringen, und dadurch wird ihre Wirkung auch bedingt. Auf welchen Ursachen dann die schlafbringende Wirkung weiterhin beruht, können wir nicht sagen. Da wir noch nicht einmal etwas Genaues über die Ursachen des natürlichen Schlafes wissen, so läßt sich eine Theorie des künstlich hervorgerufenen noch weniger aufstellen. Es sind viele Erklärungsversuche für die Wirkung der Schlafmittel auf die phosphatid- und lipoidhaltigen Nervenzellen gegeben worden, ohne daß eine vollkommen befriedigt.

in den Nervenzellen und damit seine Wirkung stark davon ab, wie groß der Teilungskoeffizient der Substanz zwischen den Zell-Lipoiden, d. h. den fettähnlichen Substanzen, und den anderen Zellbestandteilen, vor allem dem Wasser, ist¹⁾. In zwar roher, aber ausreichender Annäherung kann man diesen Teilungskoeffizienten dadurch bestimmen, daß man eine gewisse Menge Substanz in Wasser löst und diese Wasserlösung mit dem gleichen Volumen Öl mehrere Stunden lang schüttelt. Durch Bestimmung der dann noch im Wasser vorhandenen Substanzmenge erhält man den Quotienten aus ihrer Löslichkeit in Öl und in Wasser. Diese Zahl gibt auch einen ungefähren Anhaltspunkt für das Verhältnis, in dem sich der betreffende Stoff zwischen den Zell-Lipoiden und den wäßrigen Zellbestandteilen verteilen wird; man kann daraus von vornherein gewisse Schlüsse auf die Wirksamkeit des Stoffes als Schlafmittel ziehen. So sind z. B. das Amylacetat, $\text{CH}_3 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$, und das Äthyl-valerinat, $\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, isomer; das letztere wirkt aber viel hypnotischer, was dem physikalischen Verhalten der beiden Stoffe durchaus entspricht. Ähnlich liegt es bei den Ureiden der α -Brom-valerian-säure, bei denen das Derivat der n-Valeriansäure (1) nicht hypnotisch wirkt, während das der Isoreihe als „Bromural“ (2) gebraucht wird und das Derivat der Methyl-äthyl-essigsäure (3) noch wirksamer gefunden wurde.



Wirklich verhalten sich die Teilungskoeffizienten dieser drei Substanzen in Öl und Wasser wie 0,64 : 1,33 : 1,9, also wie 1 : 2 : 3²⁾. Daß das Ureid der α -Brom-diäthyl-essigsäure, das „Adalin“, eine dem „Bromural“ ganz entsprechende Wirkung besitzt, wird dadurch verständlich, daß ihre Verteilungskoeffizienten gleich große sind³⁾.

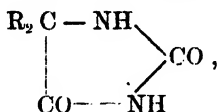
In der Reihe der Sedativa und Hypnotica kann man auch eine gewisse Parallelität zwischen der physiologischen Wirksamkeit und der chemischen Konstitution beobachten. Die Alkohole, Aldehyde und Ketone haben nur eine geringe Bedeutung als Schlafmittel und die Disulfone spielen keine so große Rolle mehr wie früher. Die Ester

¹⁾ H. H. Meyer, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **42**, 109. S. auch E. Overton, Studien über Narkose, Jena 1901.

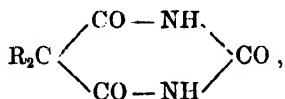
²⁾ A. v. d. Eeckout, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **57**, 337 (1907); C. **1908**, I 399.

³⁾ M. Tiffeneau u. Ét. Ardely, Bull. Sciences pharmacol. **28**, 155, 241 (1921); C. **1921**, III 740.

eignen sich als milde Beruhigungsmittel, die Amide zeigen stärkere hypnotische Wirkung. Fügt man statt der Amidgruppe den Harnstoffrest in ein Molekül ein, so wird die hypnotische Wirksamkeit noch vertieft. Man erhält nicht nur Beruhigungs-, sondern wirkliche Schlafmittel. Schließt man diesen Harnstoffrest mit dem übrigen Molekül noch zu einem heterocyklischen Ringe, wie es in den Hydantoinen,



und den Barbitur-säuren,



der Fall ist, dann erhält man die außerordentlich wirksamen und dabei ungefährlichen Schlafmittel, die heute die größte Bedeutung besitzen.

Wenn man also die Hydantoine und Barbitursäuren, wie es bisher immer üblich war, mehr den aliphatischen Stoffen zuordnet, dann gehören die Grundkörper der Sedativa und Hypnotica ausschließlich zur aliphatischen Reihe.

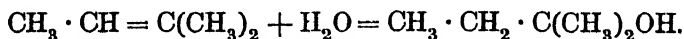
A. Alkohole, Aldehyde, Ketone.

Die Wirkung der Alkohole ist stark von ihrer Wertigkeit abhängig. Stark hypnotisch wirken nur die einwertigen Alkohole, ein Anwachsen des Sauerstoffgehalts vermindert die Schlafwirkung. Alkohole mit tertiär gebundenem Kohlenstoff sind pharmakologisch am wertvollsten. Als Schlafmittel sind nur solche Alkohole zu verwenden, die, wie das Amylenhydrat, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{OH}$, höheres Molekulargewicht und vergabelte Kette besitzen; denn sie sind sozusagen nicht mehr so wassernah und ätherfern, wie die Anfangsglieder der Alkoholreihe.

Amylenhydrat.

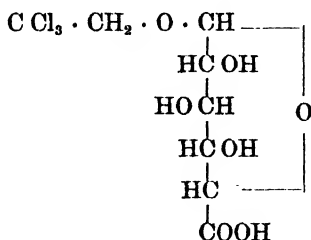
Aus Gärungsamylalkohol erhält man durch Wasserabspaltung mit konzentrierter Zinkchloridlösung das sog. Fuselöl-amylen, aus dem man in der Kälte mit halbkonzentrierter Schwefelsäure Amylenhydrat gewinnt*):

*) A. Wischnegradsky, A. 190, 332 (1878); C. 1876, 595, 818; C. 1877, 164.



Dieses wird auch heute noch in Dosen von 2—4 g als Hypnoticum mitunter angewandt.

Bei den als Schlafmittel benutzten Halogenderivaten der Alkohole beruht die Wirkung zum großen Teile auf dem Halogengehalt. Der Trichlor-äthylalkohol, $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, ist ein mildes und ungiftiges Hypnoticum; er wird in entsprechender Weise wie der Tribrom-äthylalkohol, das „Avertin“ (S. 11), aus Chloral, $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$, entweder durch Reduktion mit Hefe oder mit Aluminiumalkoholat und Aluminiumchlorid gewonnen. Das ist dieselbe Reaktion, die auch der tierische und menschliche Organismus durchführt, wenn man ihm Chloral reicht. Dieser Aldehyd wird nämlich von ihm auch zu Trichloräthylalkohol reduziert und der Alkohol dann unter Bildung der Urochloralsäure an Glucuronsäure gebunden, die aus-



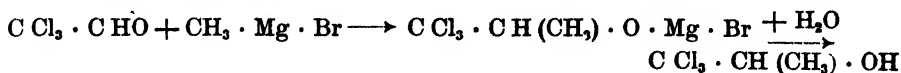
geschieden wird. Bietet man also dem Organismus von vornherein Trichloräthylalkohol an, so nimmt man ihm Arbeit ab. Dieses Prinzip ist bei der Arzneimittelsynthese häufig maßgebend, es wird auch an anderer Stelle (s. S. 63 und 162) zu erwähnen sein.

Trotz seiner hypnotischen Wirksamkeit wird aber der Trichloräthylalkohol selbst nicht als Schlafmittel benutzt. Sein als Hypnoticum sehr brauchbares Urethan, das „Voluntal“, $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, wird später (S. 36) besprochen werden.

Isopral.

Man hat das Chloral im Anfang dieses Jahrhunderts, als die Grignardsche Reaktion entdeckt worden war, auch noch als Ausgangsmaterial für einen anderen chlorhaltigen Alkohol, der hypnotische Eigenschaften besitzt, verwendet. Man kann nämlich aus Chloral mit Methylmagnesiumbromid in ätherischer Lösung bequem die entsprechende Grignardsche Magnesium-Verbindung erhalten, die bei Zerlegung mit Wasser und Säure Trichlorisopropyl-

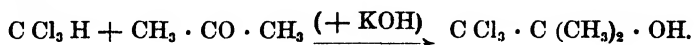
alkohol, das „Isopral“, ergibt⁵⁾. Isopral wird erst seit kurzem nicht mehr hergestellt.



Bei ihm liegt einer der interessanten Fälle vor, in denen der Tierversuch nicht ausschlaggebend ist. Während es bei Hunden ausgezeichnet wirkt, ist seine Verwendung bei Menschen nicht ganz unbedenklich. Der Fall liegt hier umgekehrt wie beim Veronal, das beim Hunde Erregung und Lähmung des Zentralnervensystems bewirkt, während es sich in der Human-Medizin glänzend bewährt hat.

Chloreton.

Ersetzt man im „Isopral“ das letzte Kernwasserstoffatom durch eine Methylgruppe, so erhält man den Trichlor-tertiärbutyl-alkohol, $\text{CCl}_3 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{OH}$, der unter dem Namen „Chloreton“ sich vor allem in Amerika großer Beliebtheit erfreut. Er wirkt nicht so stark hypnotisch wie das Isopral, dafür besitzt er mehr lokalanästhetische und analgetische Eigenschaften und eine gewisse Desinfektionskraft⁶⁾. Das Chloreton wird aus Aceton und Chloroform durch Einwirkung von festem Kaliumhydroxyd gewonnen⁷⁾:



Die Aldehyde haben in höherem Maße als die Alkohole hypnotische Eigenschaften, aber sie werden wegen ihrer Reiz- und ihrer lähmenden Wirkung auf das Atemzentrum nicht benutzt. Die chlorhaltigen Aldehyde sind sehr giftig, während ihre Hydrate weniger giftig und geruchlos sind. Zur Hydratbildung sind diejenigen fähig, die mehrere Halogenatome enthalten.

Chloral und Chloralhydrat.

Das Chloralhydrat wurde 1869 von Liebreich zum ersten Male als Hypnoticum auf Grund einer falschen Theorie erprobt. Er nahm nämlich an, daß das Chloralhydrat im Körper durch das alkalisch reagierende Blut, ebenso wie im Reagenzglas durch Alkali, in

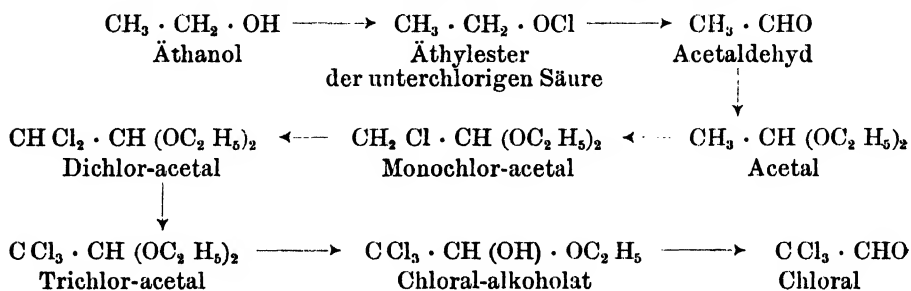
⁵⁾ D.R.P. 151 545 (1904); Frdl. 7, 649; C. 1904, I 1586.

⁶⁾ M. Guédra, Compt. rend. Acad. Sciences 133, 1011 (1901); C. 1902, I 176.

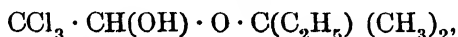
⁷⁾ C. Willgerodt, B. 14, 2452 (1881); C. 1882, 49. C. Willgerodt u. A. Geniesar, Journ. prakt. Chem. [2] 37, 362 (1888); C. 1888, 829.

Chloroform und Ameisensäure gespalten würde. In Wirklichkeit ist aber die Alkalität des Blutes zu dieser Spaltung nicht ausreichend. Trotzdem erwies sich das Chloralhydrat als sicheres Hypnoticum⁸⁾; denn wie schon oben erwähnt (S. 22) wird es im Körper zum Alkohol reduziert. Es wird, an Glucuronsäure gebunden, als Urochloralsäure ausgeschieden⁹⁾. Das Chloralhydrat verursacht zwar neben seinem unangenehmen Geschmack noch Brennen im Magen und besitzt eine schädliche Nebenwirkung auf das Herz; trotzdem konnte es als Schlafmittel wegen seiner Billigkeit lange nicht verdrängt werden.

Die Synthese des Chlorals ist schon 1832 von Liebig ausgeführt worden. Man chloriert Äthylalkohol zunächst 2—3 Tage unter Kühlung, dann bei 50° und läßt die Temperatur zuletzt auf 95° steigen. Dabei wird das Chloralalkoholat gebildet, das mit dem gleichen Volumen Schwefelsäure gemischt und angewärmt wird. Man erhält so Chloral als dickflüssiges Öl, das mit Wasser unter Erwärmung in Chloralhydrat übergeht. Für den Bildungsprozeß des Chlorals sind verschiedene Reaktionsschemata angenommen worden¹⁰⁾. Wahrscheinlich verläuft die Reaktion in folgendem Sinne (siehe auch S. 7):



Man hat versucht, alle möglichen Verbindungen aus Chloral und Chloralhydrat herzustellen. Aber sie sind nur dann wirksam, wenn Chloral im Körper regenerierbar ist¹¹⁾. Das „Dormiol“, eine Verbindung des Chlorals mit Amylenhydrat,



die durch einfaches Erwärmen der beiden Substanzen auf 70° entsteht, sowie die „α-Chloralose“, die aus Chloral und Glukose hergestellt wurde, sind solche längst überholten Schlafmittel.

⁸⁾ O. Liebreich, Berl. Klin. Wochenschr. **325** (1869).

⁹⁾ J. v. Mering, Ztschr. physiol. Chem. **6**, 480 (1181); C. **1882**, 601.

¹⁰⁾ Siehe auch F. D. Chattaway u. O. G. Backeberg, Journ. chem. Soc. London **124**, 1097 (1924); C. **1924**, II 455.

¹¹⁾ S. Fraenckel, Arzneimittel-Synthese, 6. Auflage 1927, S. 488.

Trigemin.

Auch mit Antipyrin gibt das Chloralhydrat eine jetzt verlassene Verbindung, die als „Hypnal“ in den Handel kam. Mit Pyramidon dagegen entstand keine Anlagerungsverbindung. Bei den Versuchen, Pyramidon als eines der wirksamsten Fieber- und Schmerzlinderungsmittel mit einem Schlafmittel zu kombinieren, ergab sich, daß das Butyl-chloralhydrat $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{Cl} \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$, mit Pyramidon eine einheitliche Doppelverbindung bildet. Der entstehende Körper kommt als „Trigemin“ in den Handel¹²⁾. Butyl-chloralhydrat (Tafel 1, 20) läßt sich durch Chlorieren von Butylaldehyd (19), der in großem Maßstabe synthetisch hergestellt wird oder auch beim Durchleiten von Chlor durch eisgekühlten Paraldehyd (Tafel 1,2) gewinnen¹³⁾. Obgleich das Butylchloralhydrat ähnliche sedative Eigenschaften wie das Chloralhydrat selbst besitzt¹⁴⁾, wird es allein nicht angewandt.

Acetophenon.

Von Ketonen ist das Acetophenon das einzige Schlafmittel, das praktisch noch gebraucht wird. In Italien wird es mit Glyzerin in Gelatine kapseln als „Hypnon“ verwandt. Daß seine hypnotische Wirkung auf dem Ketoncharakter beruht, konnte dadurch wahrscheinlich gemacht werden, daß Acetophenon-ammoniak, $(\text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}_2$, kein Hypnoticum mehr ist¹⁵⁾. Die Darstellung des Acetophenons kann nach der Friedel-Crafts'schen Reaktion aus Benzol und Acetylchlorid in Schwefelkohlenstoff erfolgen, $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{Cl} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 = \text{HCl} + \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$. Man kann es auch durch Überleiten von Benzoesäure und Essigsäureanhydrid über Thoroxyd bei 550° herstellen, wobei eine 80-proz. Ausbeute erzielt wird¹⁶⁾.

B. Disulfone.

Anschließend an das Acetophenon als Keton sollen die Disulfone behandelt werden, deren hypnotische Wirkung im Jahre 1885 zum ersten Male beobachtet wurde. Bei der Untersuchung der Disul-

¹²⁾ D.R.P. 150 799 (1904); Frdl. 7, 636; C. 1904, I 1379.

¹³⁾ A. Pinner, A. 179, 26 (1875); C. 1876, 164.

¹⁴⁾ O. Liebreich, Therap. Monatsh. 1888, 528.

¹⁵⁾ C. Thomae, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 244, 643 (1906); C. 1907, I 809.

¹⁶⁾ S. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 116.

fone zeigte sich deutlich¹⁷⁾, daß nur die in der Sulfongruppe durch Äthylreste alkylierten Stoffe stark wirksam sind; aus der folgenden Tabelle ersieht man den Einfluß, den die verschiedene Alkylierung ausübt.

$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{SO}_2 \text{R}^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^2 \quad \text{SO}_2 \text{R}^4 \end{array}$	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Wirkung
	H	H	Alkyl	Alkyl	O
	H	Alkyl	Alkyl	Alkyl	O
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O
	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	gering
	CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	stark
„Sulfonal“	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	stark
„Trional“	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	stärker
„Tetronal“	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	am stärksten

Die Wirkung der Sulfone beruht darauf, daß die Äthyl-Gruppen im Körper abgespalten werden.

Obgleich nach der obigen Tabelle das „Tetronal“ am wirksamsten ist, hat man doch das „Sulfonal“ und das „Trional“ als einzige Stoffe in den Arzneischatz eingeführt, und diese beiden Schlafmittel haben sich bis heute halten können, da sie gute hypnotische Wirkung mit relativer Ungiftigkeit verbinden. So hat z. B. aus Versehen ein Patient einmal in stündlichen Zwischenräumen 5mal je 1,25 g Trional erhalten, ohne daß er irgendwelche Schädigungen nach einem 24stündigen Schlafe davongetragen hätte.

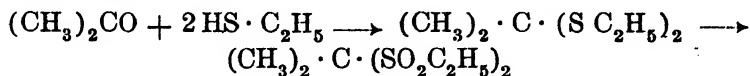
Sulfonal.

Die Darstellung der Disulfone ist verhältnismäßig einfach, da man die entsprechenden Ketone nur mit Mercaptanen zu behandeln braucht, und die entstehenden Disulfide sich durch verschiedene Oxydationsmittel leicht zu Sulfonen oxydieren lassen.

Zur Sulfonal-Darstellung (Tafel 1,10) geht man vom Kaliumhydrosulfid, KHS, aus, das aus Kalilauge und Schwefelwasserstoff leicht erhältlich ist. Wird es mit Äthylchlorid, CH₃ · CH₂ · Cl, umgesetzt, so erhält man Äthyl-mercaptan, CH₃ · CH₂ · SH, das mit

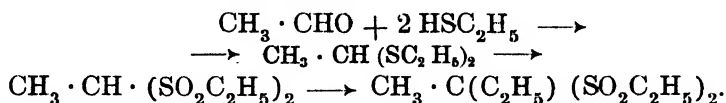
¹⁷⁾ E. Baumann u. A. Kast, Ztschrft. physiol. Chem. 19, 52 (1889); C. 1889, II 470.

Aceton unter dem Einfluß von Zinkchlorid und Salzsäure in das Merkaptol übergeführt wird. Durch Oxydation dieses Stoffes in schwefelsaurer Lösung mit Kaliumpermanganat unterhalb von 45° erhält man Sulfonal¹⁸⁾.



Trional.

Für die Darstellung des Trionals geht man entweder vom Methyl-äthyl-keton, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, aus und verfährt im übrigen genau so, wie beim Sulfonal; oder man setzt Acetaldehyd mit Äthylmerkaptan um, oxydiert das Sulfid zum Sulfon und äthyliert das entstehende Produkt mit Äthyljodid¹⁹⁾.



C. Ester, Amide, acylierte Harnstoffe und Urethane.

1. Ester.

Seit alten Zeiten sind Extrakte der Baldrianwurzel als Beruhigungsmittel bekannt. Als ihr wirksames Prinzip erkannte man früh die Ester der Isovaleriansäure, besonders ihren Isoamylester. Dieses Volksheilmittel ist dann von der Arzneimittelsynthese insofern übernommen worden, als eine große Anzahl von verschiedenen Estern der Isovaleriansäure, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, hergestellt wurde. Da man den billigen Gärungsamyl-alkohol, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, leicht mit einer Mischung von Chrom- und Schwefelsäure zur Valeriansäure oxydieren kann, lag es nahe, diese Säure mit den verschiedensten Alkoholen zu verestern. Vor allem benutzte man natürlich solche Alkohole, denen an sich schon eine beruhigende Wirkung eigen ist; denn die Wirkung aller dieser Ester beruht darauf, daß sie im Körper leicht gespalten werden, sodaß die beruhigende Wirkung ihrer Komponenten zutage tritt.

Valamin und Validol.

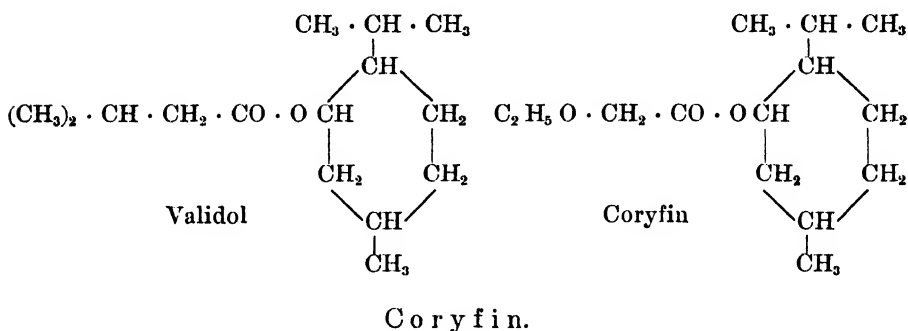
Man hat zunächst Valeriansäure-chlorid mit Amylenhydrat in Gegenwart von salzsäure-bindenden Mitteln zu „Valamin“

¹⁸⁾ E. Baumann, B. 19, 2808 (1886).

¹⁹⁾ D.R.P. 49 073 (1888); Frdl. 2, 521; C. 1890, I 368.

D.R.P. 49 366 (1888); Frdl. 2, 523; C. 1890, I 95.

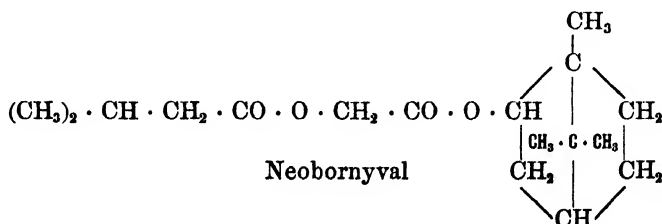
$(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 (\text{C}_2\text{H}_5)$ umgesetzt, dem in der Herztherapie günstige Wirkungen zugeschrieben werden. Auch der Valeriansäure-ester des Menthols läßt sich ähnlich gewinnen. Er kommt unter dem Namen „Validol“ als allgemeines Sedativum in den Handel. Auch mit anderen Säuren verestert ergibt das Menthol gut sedativ wirkende Arzneimittel.



Wenn man Chloressigsäure (Tafel 1,11) mit Natriumalkoholat in absolutem Alkohol behandelt, erhält man die Äthoxy-essigsäure, deren Chlorid, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COCl}$, in Benzollösung mit Menthol und Pyridin als salzsäurebindendem Mittel das „Coryfin“ ergibt²⁰⁾. In Form von Bonbons hat dieses Präparat, vor allem als hustenstillendes Mittel, eine große Verbreitung gefunden.

Neobornyval.

Auch der Borneol- und Isoborneol-ester der Isovaleriansäure sind früher als „Bornyval“ und „Gynoval“ hergestellt worden. Jetzt kommt nur noch ein etwas komplizierterer Ester der Valeriansäure als „Neobornyval“ in den Handel. Man stellt dieses Präparat aus dem Chloressigester des Borneols durch Erhitzen mit den Salzen der Valeriansäure her²¹⁾.



²⁰⁾ D.R.P. 191 547 (1906); Frdl. 8, 935; C. 1908, I 566.

²¹⁾ D.R.P. 252 157 (1912); Frdl. 11, 943; C. 1912, II 1589.

A d a m o n.

Von Estern anderer Säuren ist noch der Borneolester der Dibromzimtsäure, $C_6H_5 \cdot CHBr \cdot CHBr \cdot COOC_{10}H_{17}$, als Beruhigungsmittel den Baldrianpräparaten an die Seite getreten. Man kann diesen Ester, das „A d a m o n“, entweder dadurch erhalten, daß man zunächst den Borneolester der Zimtsäure herstellt und diesen in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung bromiert, oder indem man erst die Zimtsäure bromiert, aus der bromierten Säure mit Thionylchlorid das Säurechlorid bereitet und dieses dann mit Borneol unter dem chlorwasserstoff-abspaltenden Einfluß von Pyridin umsetzt²²⁾.

2. Amide.

V a l y l.

Die Säureamide haben an sich nur eine schwach hypnotische Wirkung. Sie ist größer bei den Amiden der halogensubstituierten Säuren oder den Amiden von Säuren mit verzweigter Kohlenstoffkette. So soll das Isovaleriansäure-diäthylamid oder „V a l y l“, $(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$, eine gute sedative Wirkung besitzen, und bei Hysterie wird ihm eine konstante, günstige Einwirkung nachgerühmt. Man stellt es z. B. aus Valeriansäure-diäthylamin durch längeres Erhitzen unter Druck bei 230° her. Es besitzt die typische Wirkung der Baldriantinktur in verstärktem Maße ohne ihre Zersetzlichkeit und schlechten Geschmack.

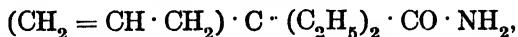
N e u r o n a l.

Von den bromhaltigen Säureamiden wirkt schon das Anfangsglied der Reihe, das Bromacetamid, $CH_2Br \cdot CO \cdot NH_2$, hypnotisch. Das Optimum an schlafbringender Wirkung besitzt in der Reihe seiner Homologen das Diäthyl-bromacetamid, $(C_2H_5)_2 \cdot CBr \cdot CO \cdot NH_2$, das unter dem Namen „N e u r o n a l“ über ein Vierteljahrhundert im Handel war. Bei ihm ist die Wirkung so gesteigert, daß sie zwischen der des Trionals und der des Veronals, eines Barbitursäure-Abkömmlings, liegt. Es besitzt auch keine kumulativen Wirkungen, d. h. die Wirksamkeit läßt auch nach längerem Gebrauche nicht nach, so daß man also die Dosis nicht allmählich zu steigern braucht. Trotz dieser Vorzüge ist das Neuronal aus dem Handel gezogen worden, nachdem sich aus seiner Fabrikation ein anderes, aber bromfreies Schlafmittel entwickelt hat.

²²⁾ D.R.P. 252 158 (1912); Frdl. 11, 945; C. 1912, II 1589.

Novonal.

Das Novonal ist Diäthyl-allyl-acetamid,



das im Körper weitgehend zerstört wird. Infolgedessen führt seine Anwendung keinerlei Nachwirkungen herbei, und es tritt niemals eine Gewöhnung ein, obgleich das Novonal eine sehr nachhaltige hypnotische Wirksamkeit besitzt.

Die günstigen hypnotischen Eigenschaften tertiärer Säureamide waren schon früher bekannt, aber erst durch die neu entdeckte Synthese des Novonals wurden solche Stoffe zugänglich. Aus der Tafel 3 ist ersichtlich, wie die Novonal-Synthese sich aus der Neuronal-Herstellung entwickelt hat.

Ausgangsmaterial für Neuronal und Novonal wie auch für die Synthese verschiedener anderer Schlafmittel, z. B. die des Veronals (s. S. 39), sind die Derivate der Cyanessigsäure, bzw. der Malonsäure. Man erhält diese aus der Essigsäure (1) über die Chloressigsäure (2), die man in Natriumbicarbonat-Lösung bei 50° mit Natriumcyanid umsetzt; dann wird das Reaktionsprodukt in Eisenschalen soweit eingedampft, daß das ausgeschiedene Salzgemisch eine Temperatur von 135° erreicht. Das Gemenge von cyanessigsauerm Natrium (3) und Natriumchlorid wird darauf mit einem Gemisch von Alkohol und Schwefelsäure bis auf eine Temperatur von 80—90° erwärmt. Dabei tritt gleichzeitig die Verseifung der Cyanessigsäure und die Veresterung der entstandenen Malonsäure zu Malonsäurediäthylester (4) ein. Der Malonester wird nun mit Äthylbromid und Natriumalkoholat im Autoklaven 3—4 Stunden auf 80—90° erhitzt. Dann gibt man neues Natriumalkoholat und Äthylbromid hinzu und erhitzt weiter unter Druck auf 110°. Am nächsten Tage wird der Alkohol abdestilliert und aus dem Rückstande das Natriumbromid mit Wasser herausgelöst. Der Diäthyl-malonester (5) bleibt in ungefähr 50% der theoretischen Ausbeute zurück, wenn man auf Chloressigsäure berechnet²³⁾.

Andererseits gelingt es aber, durch vorsichtige Umsetzung von Chloressigsäure (2), die durch Natriumbicarbonat neutralisiert wird, mit Kaliumcyanid, Neutralisieren des vorhandenen Alkalis mit der berechneten Menge Salzsäure und Eindampfen der Lösung bei niedriger Temperatur, die Cyanessigsäure (3) zu erhalten; diese ergibt mit Al-

²³⁾ S. Ullmann, Encykl. d. techn. Chem. (2. Auflage, 1928), III 655.

kohol, der 1% Schwefelsäure enthält, den Cyanessigester (7)²⁴). Man kann ihn (7) auch durch Kochen von Chloressigester (6) mit Kaliumcyanid in leidlicher Ausbeute²⁵) gewinnen. Die Einführung von zwei Alkylgruppen in den Cyanessigester läßt sich genau so wie in den Malonester durchführen, wobei z. B. Diäthyl-cyanessigester (8) gewonnen werden kann.

Zur Neuronal-Darstellung konnte man sowohl vom Diäthylmalon- (5), wie vom Diäthyl-cyanessigsäureester (8) ausgehen. Beide lassen sich beim Erhitzen mit Kalilauge zu den freien Säuren verseifen (9 u. 10). Solche Säuren spalten sehr leicht Kohlensäure ab, da zwei so stark positive Gruppen, wie die Nitro-, Cyan- oder Carboxyl-Gruppe sich bei höherer Temperatur an ein und demselben negativen Methan-Kohlenstoffatome nicht halten können (11 u. 12).

Die Diäthyl-essigsäure (11) läßt sich durch Phosphorhalogenide in ihr Säurehalogenid (13) überführen, das entweder zunächst mit Brom in das Brom-diäthyl-essigsäurehalogenid (14) verwandelt und dann ins Amid (15) überführt wird; oder man kann diese Operationen in umgekehrter Reihenfolge ausführen, so daß man erst Diäthyl-essigsäureamid (16) herstellt und dieses dann bromiert²⁶).

Es ergab sich später, daß man die Diäthylmalonsäure (9) durch Erhitzen mit Brom im Autoklaven auf 180° unter Kohlensäureabspaltung und Bromieren unmittelbar in Diäthyl-bromessigsäure (17) überführen kann²⁷), die sich ebenfalls über ihr Säurehalogenid (14) in das Amid (15) verwandeln läßt. Auch der andere Weg zur Synthese von Säureamiden ist beim Neuronal angewandt worden: Man hat es aus den Estern oder Ammoniumsalzen (18) der Brom-diäthyl-essigsäure (17) hergestellt²⁸).

Schließlich läßt sich das Diäthyl-acetonitril (12) durch Erhitzen mit Brom unter Druck in das Brom-essigsäurenitril (19) überführen und dieses durch Behandeln mit konzentrierter Schwefelsäure und wenig Wasser bei Wasserbadtemperatur unter Wasseranlagerung in das Neuronal (15) umwandeln²⁹).

²⁴) I. K. Phelps u. E. W. Tillotson jr., Amer. Journ. Science [Silliman] [4] 26, 275 (1908); C. 1908, II 1249.

²⁵) W. A. Noyes, Journ. Americ. Chem. Soc. 26, 1545 (1904); C. 1905, I 150.

²⁶) D.R.P. 158 220 (1904); Frdl. 7, 650; C. 1905, I 635.

D.R.P. 166 359 (1905); Frdl. 8, 1120; C. 1906, I 616.

²⁷) D.R.P. 175 585 (1906); Frdl. 8, 1122; C. 1906, II 1693.

²⁸) D.R.P. 170 629 (1906); Frdl. 8, 1121; C. 1906, I 1807.

²⁹) D.R.P. 186 739 (1907); Frdl. 8, 1125; C. 1907, II 1030.

Behandelt man aber das Diäthyl-acetonitril (12) in trockenem Äther mit metallischem Kalium, dann geht überraschenderweise das Kalium unter Wasserstoff-Entwicklung in Lösung. Wird zu dieser Lösung Allylbromid gegeben, so beginnt der Äther zu sieden, und es scheidet sich Kaliumbromid ab. Man erhitzt die Flüssigkeit noch eine Stunde, filtriert dann vom Kaliumbromid ab und dunstet das ätherische Filtrat ein. An das so erhaltene Diäthyl-allyl-acetonitril (21) läßt sich in alkoholisch-alkalischem Medium Wasser anlagern, wobei Diäthyl-allyl-acetamid, das schon oben genannte „Novonal“ (22), entsteht³⁰⁾.

3. Acylierte Harnstoffe.

Adalin.

In der Einleitung dieses Abschnittes wurde schon hervorgehoben, daß man durch die Angliederung einer offenen Harnstoffkette an Stelle der Amido-Gruppe die Wirkung der Säure-Derivate erheblich zu steigern vermag. Das Ureid einer Säure liegt im „Adalin“ vor, einem fast geschmack- und geruchlosen Sedativum mit leicht hypnotischem Effekt. Diese Wirkung tritt ungefähr nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ein, da Adalin erst durch den alkalischen Darmsaft gelöst wird; hierbei geht es teils in Diäthyl-brom-essigsäure über; ein Teil wird allerdings auch unverändert wieder ausgeschieden. Adalin soll keine nachteilige Wirkung auf das Herz ausüben, ist aber bei schweren Erregungszuständen, ebenso wie das Neuronal und Novonal zu milde; man muß dann zu Barbitursäure-Derivaten greifen.

Die Synthese des Adalins ist ein Beispiel dafür, wie man auf den verschiedensten Wegen zu ein und demselben Präparate gelangen kann.

Man geht vom Brom-diäthyl-acetyl-bromid (Tafel 3,14 bzw. Tafel 4,1) aus, das mit Harnstoff 12 Stunden lang stehen bleibt und dann noch 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt wird. Das Reaktionsprodukt wird zerkleinert und mit einer wässrigen Bicarbonatlösung verrührt. Adalin (Tafel 3,23, bzw. Tafel 4,2) wird dabei nicht gelöst, während unverändertes Ausgangsmaterial in Lösung geht. Das so vorgereinigte Präparat kann dann leicht aus Alkohol umgelöst werden³¹⁾. Da man Brom-diäthyl-acetyl-bromid, bzw. -chlorid, wie wir bei der Neuronal-Darstellung sahen, aus Malonester bequem herzustellen vermag, ist dieser Weg der bei weitem bequemste.

³⁰⁾ E.P. 253 950 (1902); C. 1928, I 1233.

³¹⁾ D.R.P. 225 710 (1910); Frdl. 10, 1160; C. 1910, II 1008.

Trotzdem sind noch ungefähr ein Dutzend andere durch Patente geschützt worden, die z. T. aber völlig unwirtschaftlich erscheinen und nur patentiert wurden, um etwaige Konkurrenten auszuschalten. Sie sind auf Tafel 4 zusammengestellt.

Vom Diäthyl-brom-acetylbromid (1) kann man noch über das Diäthyl-brom-acetyl-cyanamid (3) zum Adalin (2) gelangen. Diäthyl-brom-acetyl-cyanamid erhält man aus dem Säurebromid entweder mit Cyanamid³¹⁾ oder mit Natrium- bzw. Calcium-cyanamid³²⁾. Durch Behandeln mit einem Überschuß von 98-proz. Schwefelsäure entsteht aus ihm unter Wasseranlagerung dann Adalin (2). Diäthyl-brom-acetylbromid (1) und die Natriumverbindung des Carbaminsäure-phenylesters ergibt Brom-diäthyl-acetyl-carbaminsäure-phenylester (4), aus dem mit Ammoniak in Essigester neben Phenol Adalin (2) entsteht³¹⁾. Mit Thioharnstoff erhält man aus Diäthyl-brom-acetylbromid (1) den Diäthyl-brom-acetyl-thioharnstoff (5), der sich durch alkoholisch-wäßrige Permanganatlösung entschwefeln läßt³¹⁾.

Ein weiterer Weg vom Diäthyl-brom-acetylbromid (1) führt über den Diäthyl-brom-acetyl-isoharnstoff-methyläther (6)³³⁾, den man durch Behandeln mit konzentrierter Salzsäure oder durch Erhitzen auf höhere Temperatur in Adalin (2) überführen kann³⁴⁾. Schließlich ergibt Diäthyl-brom-acetylbromid (1) beim Kochen mit Metalleyanaten in Ligroin Diäthyl-brom-acetylcyanat (7), das durch Behandeln mit gasförmigem Ammoniak sofort in Adalin übergeht³⁵⁾.

Schon nach dem oben an erster Stelle angeführten Patente kann man auch von dem noch nicht bromierten Diäthyl-acetylchlorid (8) ausgehen, dieses mit Harnstoff zum Diäthyl-acetylharnstoff (9) umsetzen, der dann beim Erhitzen mit Brom Adalin (2) ergibt³⁶⁾. Wenn man schließlich Diäthyl-acetylchlorid (8) mit Silber- oder Quecksilber-isocyanat erhitzt, entsteht das Diäthyl-acetyl-isocyanat (10)³⁷⁾; beim Bromieren erhält man aus diesem Diäthyl-brom-acetyl-isocyanat (11)³⁸⁾, das mit Ammoniak Adalin (2) ergibt.

Als weiteres Ausgangsmaterial der Adalin-Synthese wurde Diäthyl-brom-acetamid (12) benutzt, das beim Erwärmen mit Oxalylchlorid unter Kohlenoxyd- und Salzsäure-Entwicklung Bis-brom-diäthyl-acetyl-

³¹⁾ D.R.P. 347 608 (1922); C. 1922, II 573.

³²⁾ D.R.P. 240 353 (1911); Frdl. 10, 1161; C. 1911, II 1622.

³³⁾ D.R.P. 243 233 (1912); Frdl. 10, 1161; C. 1912, I 618.

³⁴⁾ D.R.P. 271 682 (1914); Frdl. 11, 936; C. 1914, I 1318.

³⁵⁾ D.R.P. 225 710 (1910); Frdl. 10, 1160; C. 1910, II 1008.

³⁶⁾ D.R.P. 275 215 (1914); Frdl. 12, 703; C. 1914, II 278.

³⁷⁾ D.R.P. 282 097 (1915); Frdl. 12, 703; C. 1915, I 409.

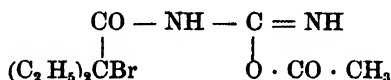
harnstoff (13) ergibt³⁹⁾. Derselbe Stoff entsteht auch aus Diäthyl-brom-acetyl-isocyanat (11), dessen Darstellung schon oben beschrieben wurde, durch Einlagerung von Diäthyl-brom-acetamid (Neuronal) in die Isocyanat-Gruppe⁴⁰⁾. Dieser diacylierte Harnstoff läßt sich mit milden Alkalien zum Adalin verseifen, wobei nebenher Diäthyl-brom-essigsäure gebildet wird⁴¹⁾.

Auch die Umsetzung von Diäthyl-brom-acetamid (12) mit Cyansäure zum Adalin ist patentiert worden⁴²⁾, obgleich freie Cyansäure selbstverständlich für ein technisches Verfahren nicht in Frage kommt. Nach demselben Patente kann man das Diäthyl-brom-acetamid (12) mit Chlorkohlensäureester in das Urethan (14), dieses mit Phosphorpentachlorid oder -bromid in das Diäthyl-brom-acetyl-carbaminsäure-halogenid (15) überführen, das mit Ammoniak sofort Adalin ergibt⁴³⁾. Mit Carbaminsäure-chlorid, dessen Darstellung aber nicht einfach ist, erhält man schließlich aus Diäthyl-brom-acetamid mit Pyridin als salzsäurebindendem Mittel ebenfalls Adalin⁴⁴⁾.

Noch ein Verfahren ist zu erwähnen, nach dem die Diäthyl-malonnursäure (16) in einem Verdünnungsmittel mit Brom und etwas Aluminiumchlorid auf 100° erhitzt wird. Dabei wird unter Bildung von Adalin (2) die Carboxyl-Gruppe durch Brom ersetzt⁴⁵⁾.

A b a s i n.

Das acetylierte Adalin wirkt noch milder als das Adalin und wird daher besonders als Tagesberuhigungsmittel empfohlen. Es führt den Namen „Abasin“. Zu seiner Darstellung wird Adalin mit Essigsäureanhydrid und Zinkchlorid eine Stunde auf 60° erwärmt⁴⁶⁾. Wahrscheinlich tritt die Acetylgruppe nicht an den Stickstoff, sondern an den Sauerstoff, wie das aus der Spaltung anderer Acetylharnstoffe hervorgeht⁴⁷⁾:



³⁹⁾ D.R.P. 287 001 (1915); Frdl. 12, 705; C. 1915, II 932.

⁴⁰⁾ D.R.P. 286 760 (1915); Frdl. 12, 704; C. 1915, II 770.

⁴¹⁾ D.R.P. 283 105 (1915); Frdl. 12, 706; C. 1915, I 814.

⁴²⁾ D.R.P. 249 906 (1912); Frdl. 11, 935; C. 1912, II 652.

⁴³⁾ D.R.P. 253 159 (1912); Frdl. 11, 935; C. 1912, II 1954.

⁴⁴⁾ D.R.P. 262 048 (1913); Frdl. 11, 936; C. 1913, II 464.

⁴⁵⁾ D.R.P. 347 609 (1922); C. 1922, II 1111.

⁴⁶⁾ D.R.P. 327 129 (1920); Frdl. 13, 809; C. 1921, II 72.

⁴⁷⁾ E. A. Werner, Journ. chem. Soc. London, 109, 1122 (1916); C. 1917, I 377.

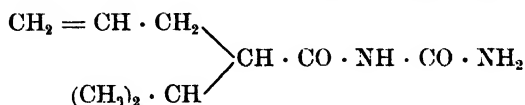
Bromural.

In ganz ähnlicher Weise wie das Diäthyl-brom-acetylbromid läßt sich auch das Brom-isovaleriansäure-bromid, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{Br}$, mit Harnstoff umsetzen⁴⁸⁾. Auch auf anderen Wegen kann man, ähnlich wie beim Adalin, zu demselben Stoff kommen. Das entstehende Produkt, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, ist das „Bromural“, das bei leichter, nervöser Schlafbehinderung sicher wirkt. Beispielsweise wurde ein Verfahren geschützt, um das aus α -Brom-isovaleryl-bromid mit Mercurio-cyanat erhaltene Umsetzungsprodukt mit Ammoniak in das Bromural zu überführen⁴⁹⁾; ein Weg, der der Adalin-Darstellung auf Tafel 4 von 1 \rightarrow 7 \rightarrow 2 entspricht.

Die schlafmachende Wirkung des Adalins und Bromurals hat man zwar immer mehr der in diesen Präparaten enthaltenen verzweigten Kohlenstoffkette zugeschrieben und die Wirkung des darin enthaltenen Broms gering geachtet, trotzdem läßt sich aber ein Einfluß der Bromkomponente nicht ableugnen. Mehr und mehr ist man daher in den neueren Schlafmitteln dazu übergegangen, bromfreie Präparate zu empfehlen, wie wir es schon beim Novonal sahen.

Sedormid.

Weitere bromfreie Sedativa sind das „Sedormid“ und „Dormen“, ersteres ist ein Allyl-isopropyl-acetylharnstoff, dessen Herstellung der des Adalins und Bromurals ganz entspricht.



Dormen.

Dormen wird als Diallyl-acetyl-isovaleranyl-harnstoff bezeichnet.

4. Urethane.

Gegenüber den acylierten Harnstoffen spielen die Urethane als Hypnotica keine große Rolle mehr, obgleich sie zu den besten und ungefährlichsten Schlafmitteln gehören, da sie nur auf das Zentralnervensystem wirken unter Erhaltung aller lebenswichtigen Funktionen. Sie werden im Körper wahrscheinlich in Harnstoff und Alkohol gespalten. Die bei ihrem Gebrauche rasch eintretende Gewöhnung ist

⁴⁸⁾ D.R.P. 185 962 (1907); Frdl. 8, 1217; C. 1907, II 655.

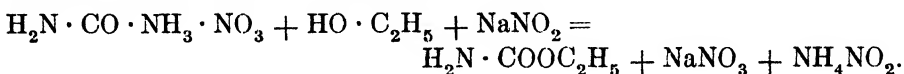
D.R.P. 191 386 (1907); Frdl. 8, 1217; C. 1908, I 686.

⁴⁹⁾ D.R.P. 275 200 (1912); Frdl. 11, 938; C. 1914, II 277.

neben ihrer harntreibenden Wirkung wohl die Ursache, daß man sie zum größten Teil verlassen hat.

Urethan.

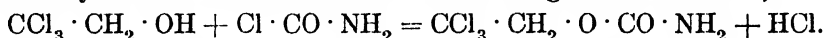
Von den Urethanen oder Carbaminsäure-estern, die eine primäre Alkoholgruppe enthalten, ist zunächst das Urethan selbst, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$, zu erwähnen. Man stellt es am zweckmäßigsten durch Erwärmen von Harnstoffnitrat mit Alkohol auf dem Wasserbade unter Zusatz von Alkalinitrit her⁵⁰⁾:



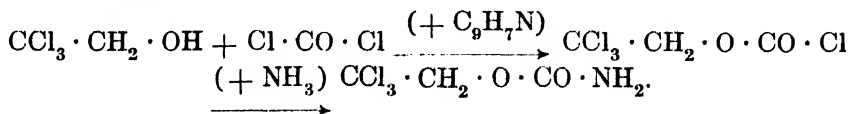
Voluntal.

Das einfache Urethan wird nur noch in geringem Umfange in Geheimmitteln verwandt, während das Urethan des Trichlor-äthylalkohols erst vor kurzer Zeit als „Voluntal“ eingeführt wurde (S. 22). In ihm ist die Chloralwirkung in geeigneter Weise gemäßigt und andererseits der hypnotische Effekt des Urethans so verstärkt, daß das Voluntal auch für Kinder als ungiftiges Schlafmittel brauchbar ist.

Es kann durch Stehenlassen einer ätherischen Lösung von Trichlor-äthylalkohol und Harnstoff-chlorid dargestellt werden⁵¹⁾:



Wahrscheinlich kommt aber das andere im gleichen Patent erwähnte Verfahren zur technischen Durchführung. Man setzt hiernach Trichlor-äthylalkohol in Gegenwart von Chinolin mit Phosgen um und behandelt das entstandene Chlor-carbaminat des Trichlor-äthylalkohols mit Ammoniak:



Compral.

Die Bedeutung des Voluntals als mildes Schlafmittel wurde schon gewürdigt. Einen besonderen Wert gewann es dadurch, daß es mit Pyramidon eine einheitliche Molekülverbindung gibt⁵²⁾. Es ließ sich voraussehen, daß dieser Stoff pharmakologisch wertvolle Eigenschaften

⁵⁰⁾ E. Andreocci, B. 25, Ref. 639 (1892); C. 1892, II 69.

⁵¹⁾ D.R.P. 358 125 (1922); C. 1922, IV 888.

⁵²⁾ P. Pfeiffer u. O. Angern, Pharmaz. Ztg. 71, 294 (1926); C. 1926, II 1440.

besitzt⁵³⁾. Nach dem B ü r g i s c h e n Prinzip setzt sich die Wirkung zweier Arzneimittel ja nicht rein additiv zusammen, sondern sie steigert sich in gewissen Fällen. Besonders ist es günstig, ein Hypnoticum mit einem Antipyreticum zu vereinigen. Man erhält bei Verwendung solcher Präparate häufig mit geringeren Mengen die gleiche Wirkung. Will man einen starken antipyretischen Effekt erzielen, ohne daß es auf die hypnotische Komponente sehr ankommt, dann kann man wie in unserem Beispiel das Pyramidon, eines der besten Mittel gegen Fieber und Schmerzen mit einem ganz milden und unschädlichen Beruhigungsmittel, wie dem Voluntal, kuppeln und dadurch die gewünschte Wirkungssteigerung der Pyramidonkomponente erreichen. Die eben als Beispiel angeführte Molekülverbindung aus Voluntal und Pyramidon kommt unter dem Namen „Compral“ in den Handel.

Aleudrin.

Von sekundären Alkoholen hat man Methyl-propyl-carbinol mit Harnstoffchlorid in ähnlicher Weise umgesetzt. Das entstehende Urethan, das „Hedonal“, $C_3H_7 \cdot CH(CH_3) \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$, ist nicht mehr im Handel. Noch benutzt wird der Carbaminsäureester des α -Dichlor-hydrins, das „Aleudrin“, $(Cl \cdot CH_2)_2 \cdot CH \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$. α -Dichlor-hydrin wird technisch aus Glycerin, dem man etwas Eisessig zusetzt, durch Einleiten von Salzsäure-Gas bis zu einer bestimmten Gewichtszunahme gewonnen. Die Veresterung des α -Dichlor-hydrins mit Harnstoffchlorid zu Aleudrin wird nach den Angaben des Patentes in ähnlicher Weise wie beim Voluntal durchgeführt⁵⁴⁾.

Von tertiären Alkoholen hat man früher natürlich auch aus dem Amylenhydrat das entsprechende Urethan gewonnen: $C_2H_5 \cdot C \cdot (CH_3)_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$ = „Aponal“, aber es ist wieder aus dem Handel verschwunden.

D. Hydantoine und Barbitursäuren.

Eine deutliche Wirkungssteigerung ist in der Reihe der Amide, acylierten Harnstoffe, Hydantoine und Barbitursäuren zu beobachten. Die acylierten Harnstoffe lassen sich verhältnismäßig leicht in Hydantoine bzw. Barbitursäure-Derivate umwandeln. Zeitlich wurde die Wirkung der Barbitursäure-Abkömmlinge viel früher als die der Hydantoine erkannt; sie sind die bei weitem wichtigsten Schlafmittel, die

⁵³⁾ D.R.P. 442 719 (1927); C. 1927, I 2950.

⁵⁴⁾ D.R.P. 271 737 (1914); Frdl. 11, 950; C. 1914, I 1318.

wir kennen. Vor ihrer Besprechung sei aber noch auf die Hydantoine eingegangen, von denen man eine Zeitlang annahm, daß sie mit den Barbitursäure-Derivaten in wirksamen Wettbewerb würden treten können.

Das dem Veronal am meisten entsprechende 5,5-Diäthyl-hydantoin soll keine Schlafwirkung besitzen⁵⁵⁾, nur das 5-Diallyl- und vor allem das 5-Phenyl-5-äthyl-hydantoin sind als Hypnotica brauchbar.

Nirvanol.

Das letztere kommt seit 1916 unter dem Namen „Nirvanol“ in den Handel. Zuerst hielt man es für gänzlich ungefährlich und empfahl es auch für die Kinderpraxis, aber dann zeigten sich eine Reihe unangenehmer Nebenwirkungen, so treten gelegentlich z. B. Hautausschläge auf.

Die Synthese des Nirvanols ist auf den verschiedensten Wegen versucht worden (Tafel 5), von denen die zuerst beschriebenen keineswegs befriedigend erscheinen.

Man benutzt entweder Benzylcyanid (1) oder Phenyl-äthyl-keton (9) als Ausgangsmaterial. In ersterem Falle muß man zunächst über den Phenyl-cyanessigsäure-äthylester (2) das Phenyl-cyan-acetamid (3) herstellen⁵⁶⁾, was mit leidlicher Ausbeute möglich ist. Durch Kochen des Natriumsalzes des Phenyl-cyan-acetamides in Alkohol mit Alkyljodid erhält man das Phenyl-äthyl-cyan-acetamid (4)⁵⁷⁾. Zum Nirvanol gelangt man von diesem Zwischenprodukte aus durch den Hofmannschen Abbau. Es läßt sich verstehen, daß diese Umsetzung nicht sehr glatt verläuft, da vielerlei Nebenreaktionen wahrscheinlich sind. Zur Erklärung des Ringschlusses zum Nirvanol (6) muß man das eingezeichnete Reaktions-Zwischenprodukt annehmen. Die Nitrilgruppe muß gerade in dem Augenblick durch Einlagerung von Wasser in die Amidgruppe übergegangen sein, in dem der Hofmannsche Abbau bis zur Isocyanat-Stufe vorgeschritten ist. Sicherer ist es wahrscheinlich, die Einlagerung von Wasser in die Nitrilgruppe des Phenyl-äthyl-cyan-acetamides (4) erst mit konz. Schwefelsäure vorzunehmen, so daß man Phenyl-äthyl-malonamid (5) dem Hofmannschen Abbau unterwirft⁵⁸⁾. Ein anderes Patent schlägt vor, daß Dinitril der Phenyl-äthyl-malonsäure (8) mit Brom und Kali-

⁵⁵⁾ D.R.P. 309 508 (1918); Frdl. 13, 801; C. 1919, II 262.

⁵⁶⁾ I. C. Hessler, Amer. Chem. J. 32, 119 (1904); C. 1904, II 953.

⁵⁷⁾ D.R.P. 309 508 (1918); Frdl. 13, 801; C. 1919, II 262.

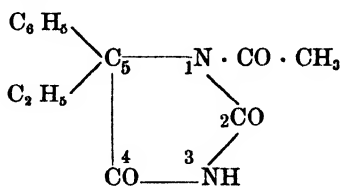
⁵⁸⁾ D.R.P. 310 426 (1908); Frdl. 13, 802; C. 1919, II 262.

lange abzubauen, was aber sicher zu keinen besseren Ausbeuten führt⁵⁹⁾.

Setzt man im anderen Falle Phenyl-äthyl-keton (9) mit Ammoniumcyanid um, dann erhält man in ausgezeichneter Ausbeute das Phenyl-äthyl-amino-acetonitril (10)⁶⁰⁾⁶¹⁾, für dessen Umsetzung zum Nirvanol früher verschiedene Wege beschrieben wurden; z. B. soll man über den Phenyl-äthyl-amino-essigester (12) und dessen Urethan (13) oder über Phenyl-äthyl-amino-acetamid (14) zum Nirvanol (6) gelangen können⁶²⁾. Die bei weitem beste Darstellungsweise des Nirvanols führt vom Phenyl-äthyl-amino-acetonitril (10) über das Phenyl-äthyl-ureido-acetonitril (15), das aus ersterem mit Kaliumcyanat in sehr guter Ausbeute erhalten wird⁶¹⁾. Durch Verseifung mit 20-proz. Salzsäure erhält man in 85-proz. Ausbeute dann daraus Nirvanol (6)⁶³⁾.

Acetyl-Nirvanol.

Um die störenden Nebenwirkungen des Nirvanols zu mildern, wurde später das acetylierte Produkt eingeführt. Das Acetylnirvanol läßt sich aus Nirvanol und Essigsäureanhydrid mit konz. Schwefelsäure ohne Schwierigkeit in gewohnter Weise herstellen. Die Acetyl-Gruppe tritt in Stellung 1 ein⁶⁴⁾:



Veronal.

Die bei weitem wichtigsten Schlafmittel sind die disubstituierten Barbitursäuren. Diäthyl-barbitursäure wurde schon 1882 aus barbitursäurem Silber und Äthyljodid gewonnen. Aber erst Emil Fischer entdeckte auf Anregung seines Freundes, des Mediziners Mering, der sich von der Diäthyl-barbitursäure starke hypno-

⁵⁹⁾ D.R.P. 335 994 (1921); Frdl. 13, 808; C. 1921, IV 126.

⁶⁰⁾ J. Jawelow, B. 39, 1199 (1906); C. 1906, I 1651.

⁶¹⁾ W. T. Read, Journ. Amer. chem. Soc. 44, 1746 (1922); C. 1923, I 82.

⁶²⁾ D.R.P. 310 427 (1918); Frdl. 13, 803; C. 1919, II 423.

D.R.P. 335 993 (1921); Frdl. 13, 806; C. 1921, IV 126.

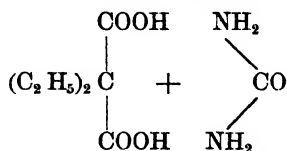
⁶³⁾ Zu diesem Weg, Hydantoine darzustellen, s. auch H. Biltz und K. H. Slotta, Journ. prakt. Chem. [2], 221, 233 (1926); C. 1926, II 1946.

⁶⁴⁾ D.R.P. 360 688 (1922); Frdl. 14, 1256; C. 1923, II 481.

M. Konrad u. M. Guthzeit, B. 15, 2849 (1882); C. 1883, 135.

tische Wirkung versprach, für sie zwei praktisch ausführbare Synthesen. In gemeinsamer Arbeit konnten sie dann feststellen, daß die Diäthyl-barbitursäure wirklich das brauchbarste Präparat aus der Reihe der dialkylierten Barbitursäuren ist.

Mering hatte schon versucht, aus Diäthyl-malonsäure und Harnstoff durch Kondensation mit Phosphor-oxychlorid den Barbitur-



säure-Ring aufzubauen, wie es von einem englischen Forscher 20 Jahre vorner⁶⁵⁾ für die Synthese der Dimethylbarbitursäure durchgeführt worden war. Der Stoff, den er dabei aber erhielt, war nicht Diäthyl-barbitursäure, sondern Diäthyl-essigsäure-ureid $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, da Kohlendioxyd unter diesen Versuchsbedingungen leicht abgespalten wird. Dieses Diäthyl-essigsäure-ureid zeigte schon einen, wenn auch schwachen, hypnotischen Effekt, der aber von der Diäthyl-barbitursäure noch ganz erheblich übertroffen wurde⁶⁶⁾. Nachdem auf dem von E. Fischer entdeckten Wege die Diäthyl-barbitursäure bequem zugänglich wurde, und als man so endlich den wahren (verus), stark wirksamen Stoff in den Händen hatte, wurde er bald als „Veronal“ in den Handel gebracht.

Die beiden von E. Fischer aufgefundenen und bis heute noch unübertroffenen Synthesen der Diäthyl-barbitursäure (Tafel 6, 3) sind einmal die Umsetzung von Diäthyl-malonyl-chlorid mit Harnstoff und die Synthese aus dem Diäthyl-malonsäure-diäthylester mit Harnstoff und Natriumalkoholat⁶⁷⁾.

Es könnte wundernehmen, daß die Umsetzung von Diäthyl-malonsäure-chlorid, das man mit Phosphorpentachlorid ganz leicht aus der Diäthyl-malonsäure oder ihrem Ester erhalten kann, glatt bei Wasserbadtemperatur mit Harnstoff zur Diäthyl-barbitursäure führt, während Diäthyl-malonsäure und Harnstoff mit kleinen Mengen Phosphorhalogenid, wie wir sahen, im wesentlichen Diäthyl-essigsäure-ureid ergibt. Aber im letzteren Falle erhält man wahrscheinlich zunächst

⁶⁵⁾ L. T. Thorne, Chem. News 44, 237 (1881); C. 1882, 37.

Journ. chem. Soc. London 39, 543 (1881).

⁶⁶⁾ K. Hoesch, B. 54, Sonderheft: E. Fischer, 241 (1921.)

⁶⁷⁾ E. Fischer u. A. Dilthey, A. 335, 334 (1904); C. 1904, II 1382.

Diäthyl-malonsäure-halbchlorid, aus dem leicht Kohlensäure abgespalten wird.

Medinal.

Die zweite der Fischerschen Synthesen ist bis heute die beste Darstellungsmethode für Veronal geblieben. Sie beruht im wesentlichen darauf, daß durch die Anwesenheit des Natrium-alkoholates nicht nur die Alkoholabspaltung gut vor sich geht, sondern daß sich zunächst einmal das Natriumsalz der Diäthyl-barbitursäure bilden kann. Dieses Natriumsalz ist leichter löslich als das Veronal und findet daher auch selbst reichlich arzneiliche Verwendung, teilweise unter dem Namen „Medinal“.

Paravonal.

Da Veronal ebenso wie Medinal bitter schmeckt, hat man verschiedene Präparate mit Zucker, Saccharin oder Schleimstoffen in den Handel gebracht, bei denen der Geschmack verdeckt ist. Neuerdings erreicht man dieses Ziel durch Zusatz der gleichen Menge Dinatrium-phosphat zum Veronal; dieses Gemisch wird „Paravonal“ genannt.

Zur technischen Darstellung von Veronal (Tafel 6, 3) geht man von Diäthyl-malonester (1) bzw. von Diäthyl-cyanessigester (2) aus, deren Darstellung schon bei der Neuronal-Synthese (s. Tafel 3) erwähnt wurden. Man kondensiert Diäthyl-malonester bei 50° mit Harnstoff⁶⁸⁾ in einer alkoholischen Lösung, die auf eine Molekel Ester drei Äquivalente Natriumalkoholat enthält. Nachdem man die Reaktionslösung unter Rühren und unter Druck langsam bis auf 110° erhitzt hat, läßt man sie über Nacht stehen, destilliert dann den Alkohol ab, gibt Wasser zu, säuert mit Salzsäure an und dampft ein. Das Reaktionsprodukt wird noch mit Tierkohle aus Wasser umgelöst; auf Diäthyl-malonester berechnet, erhält man so 50–60% der theoretischen Ausbeute an Veronal (3).

Für die Herstellung des Veronals aus dem Diäthyl-malonylchlorid (4) mit Harnstoff⁶⁹⁾ muß man ebenfalls vom Diäthyl-malonester (1) ausgehen, der bei gelindem Erwärmen mit überschüssigem Phosphor-pentachlorid in das Dichlorid übergeht⁷⁰⁾. Behandelt man das Dichlorid mit Ammoniak⁷⁰⁾⁷¹⁾, dann erhält man das Diäthyl-

⁶⁸⁾ D.R.P. 146 496 (1903); Frdl. 7, 651; C. 1903, II 1483.

⁶⁹⁾ D.R.P. 146 496 (1903); Frdl. 7, 651; C. 1903, II 1483.

⁷⁰⁾ E. Fischer u. A. Dilthey, B. 35, 854 (1902); C. 1902, I 746.

⁷¹⁾ H. Meyer, B. 39, 200 (1906).

malonylamid (5), das auch zu einer interessanten, aber kaum technisch brauchbaren Veronal-Synthese verwandt werden kann. Aus Phenol-natrium und Phosgen in wässriger Lösung läßt sich nämlich leicht Diphenyl-carbonat gewinnen⁷²⁾, das mit Diäthyl-malonamid beim Erhitzen auf 200 bis 220° unter Abspaltung von Phenol Veronal (3) ergibt⁷³⁾.

Aus Diäthyl-cyan-essigester (2) erhält man durch Stehenlassen mit Harnstoff in einer alkoholischen Lösung von Natrium-äthylat in der Kälte Diäthyl-cyan-acetylharnstoff; in der Wärme wird der Ring sofort zur Diäthyl-imino-barbitursäure (6)⁷⁴⁾ geschlossen, die bei kurzem Kochen mit wässriger Salzsäure in Veronal (3) übergeht⁷⁵⁾.

Statt des Diäthyl-malonsäureesters ist das Dinitril, $(C_2H_5)_2 \cdot C \cdot (CN)_2$, und auch der Ester und das Amid der Cyanessigsäure, $(C_2H_5)_2C(CN) \cdot CO \cdot NH_2$, für die Veronal-Synthese gebraucht worden. Man hat statt des Harnstoffs Acetylharnstoff, $CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$, Biuret, $H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$, Guanidin, $H_2N \cdot C(:NH) \cdot NH_2$, Allophansäureester, $H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot COOC_2H_5$, Dicyan-diamid, $H_2N \cdot C(:NH) \cdot NH \cdot CN$, Dicyan-diamidin, $H_2N \cdot C(:NH) \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$, Thioharnstoff, $H_2N \cdot CS \cdot NH_2$ usw. vorgeschlagen. Kondensationsmittel, wie Natriumamid, Natrium-cyanamid, Alkalien, auch Calciumcarbid sind statt des Alkoholates verwandt worden. Keines der zuletzt genannten Verfahren hat aber praktische Bedeutung erlangt, obgleich für die Veronal-Gewinnung fast 100 Patente erteilt worden sind⁷⁶⁾.

Selbstverständlich hat man die verschiedensten Dialkyl-, Diaryl- und Alkyl-aryl-Derivate der Barbitursäure auf ihre hypnotische Wirkung geprüft, ohne daß das Veronal ganz zu verdrängen gewesen wäre. Schon Fischer und Mering haben festgestellt, daß die Wirkung der Dialkyl-barbitursäuren vom Dimethyl- über das Methyl-äthyl-, Diäthyl-, Äthyl-propyl- bis zum Dipropyl-Derivat ansteigt, während das Propyl-butyl-, und das Dibutyl-Derivat aber wieder schwächer wirksam werden. Die Dibenzyl-barbitursäure ist fast wirkungslos, ebenso wie die Dimethyl-Verbindung⁷⁷⁾. Obgleich die Dipropyl-

⁷²⁾ D.R.P. 24 151 (1883); Frdl. 1, 230.

⁷³⁾ D.R.P. 168 553 (1906); Frdl. 8, 1109; C. 1906, I 1383.

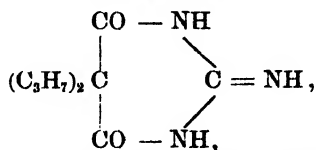
⁷⁴⁾ D.R.P. 156 384 (1904); Frdl. 7, 660; C. 1905, I 58.

⁷⁵⁾ D.R.P. 156 385 (1904); Frdl. 7, 661; C. 1905, I 58.

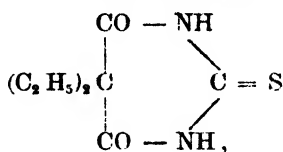
⁷⁶⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), III 656.

⁷⁷⁾ E. Fischer u. E. v. Mering, Therapie d. Gegenwart, 1903, Märzheft; Therapeutische Monatshefte 17, 208 (1903); C. 1903, II 1155.

barbitursäure einen noch stärkeren hypnotischen Effekt zeigt als das Veronal, hat sich dieses Derivat, das unter dem Namen „Proponal“ im Handel war, nicht besonders eingeführt. Interessant ist schließlich noch, daß das Dipropyl-malonyl-guanidin,



ganz wirkungslos und der Diäthyl-malonyl-thioharnstoff,

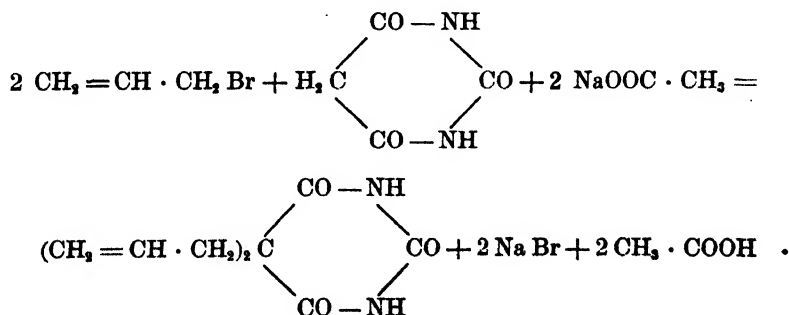


stark giftig ist.

Dial, Curral.

Von vornherein ließ sich vermuten, daß die Diallyl-barbitursäure eine stark hypnotische Wirkung besitzt. Sie ist zwar nicht so stark wie die des Veronals, aber größer als die des Adalins. Von anderer Seite wird sogar behauptet, daß ihre Wirksamkeit dreimal so groß wie die des Veronals sei. Um die Diallyl-barbitursäure auch injizieren zu können, kann man sie mit Monoäthyl-harnstoff und Urethan in Lösung bringen. Die Handelsbezeichnungen für Diallyl-barbitursäure-Präparate sind „Dial“ und „Curral“.

Infolge des chemisch anderen Verhaltens der Allyl-Gruppe ist es möglich, beide Allyl-Gruppen durch Erhitzen einer alkoholisch-wässrigen Barbitursäure-Lösung mit Allylbromid und Natriumacetat unmittelbar in die Barbitursäure einzuführen⁷⁹⁾, deren Herstellung aus Malonester, Harnstoff und Natriumalkoholat ähnlich wie die der Diäthyl-barbitursäure (S. 41) durchgeführt werden kann:



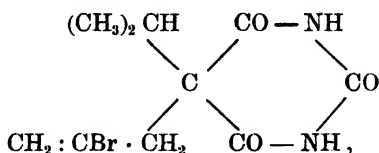
⁷⁹⁾ D.R.P. 268 158 (1913); Frdl. 11, 933; C. 1914, I 201.

Allional, Somnifen.

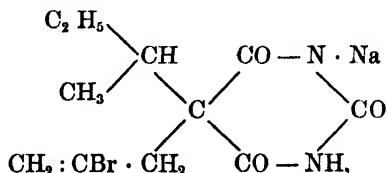
Auch die Barbitursäure, die nur eine Allyl- und daneben noch eine Isopropyl-Gruppe trägt, wird viel verwandt. Ihre Herstellung geht von der Mono-isopropyl-barbitursäure aus, die in analoger Weise wie die Äthyl-barbitursäure bei den Veronalsynthesen hergestellt wird. Die Einführung des Allylrestes geschieht durch Behandeln der alkalischen Lösung der Monoalkyl-Verbindung bei Zimmertemperatur mit Allylbromid⁷⁹⁾. Allyl-isopropyl-barbitursäure kommt mit Antipyrin zusammen als „Allional“ und mit Veronal in Form ihrer Diäthylamin-Salze in wässerig-alkoholischer Glycerinlösung als „Somnifen“ in den Handel. Während das letztere Präparat als leicht einzunehmendes Schlafmittel reines Hypnoticum ist, wird das Allional als Beruhigungs-, Schlaf- und Schmerzlinderungsmittel angewandt.

Noctal, Pernocton.

Auch bromhaltige Diallyl-barbitursäuren sind synthetisiert worden. Der Eintritt von Brom in die Allylgruppe einer Dialkyl-barbitursäure erhöht die hypnotische Wirkung bis auf das Fünffache derjenigen des Veronals. Besonders die Isopropyl-brompropenyl-barbitursäure als „Noctal“,



und die sek. Butyl-brompropenyl-barbitursäure in Form ihres Natriumsalzes als „Pernocton“,



haben sich bewährt. Letzteres wird auch zur Vorbereitung der Äthernarkose und zum Dämmer Schlaf in der Geburtshilfe viel verwandt.

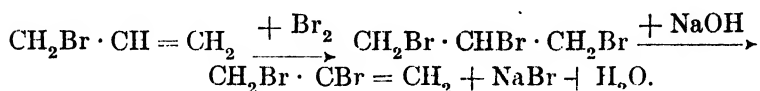
Dormalgin.

Die eben genannte sek. Butyl-brompropenyl-barbitursäure ist außerdem noch mit Pyramidon zusammen als

⁷⁹⁾ Schw.P. 90 592 (1921); C. 1922, IV 712.

„D o r m a l g i n“ in den Handel gebracht worden. Hier liegt also ein dem Allional entsprechendes Kombinationspräparat aus einem Hypnoticum und einem Antipyreticum vor, von denen nach dem B ü r g i - schen Prinzip eine besondere Wirkungssteigerung zu erwarten ist. Das Dormalgin wird bei Schmerzzuständen aller Art viel verwandt.

Zur Herstellung dieser Substanzen benötigt man 1,2-Dibrom-2,3-propylen, das über das Tribrom-propan aus Allylbromid gewonnen werden kann⁸⁰⁾:



Dieses Bromid setzt sich mit Isopropyl-barbitursäure, bzw. sek. Butyl-barbitursäure in Gegenwart von Natriumäthylat in Alkohol bei mehrstündigem Erhitzen unter Rühren zu den entsprechenden Dialkyl-barbitursäuren um⁸¹⁾.

L u m i n a l.

An praktischer Bedeutung konnte aber keine der bisher genannten Dialkyl-Derivate der Barbitursäure die des Veronals erreichen. Auch die P h e n y l - ä t h y l - b a r b i t u r s ä u r e, das „L u m i n a l“, würde als Schlafmittel kaum eine größere Rolle spielen, wenn es nicht eine ganz unerwartete Wirkung bei Epilepsie besäße. Es ist das einzige Antilepticum von sicherer Wirkung.

Zu seiner Gewinnung kann man entweder Phenyl-malonester äthylisieren und das erhaltene Produkt dann mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumalkoholat, wie beim Veronal beschrieben, umsetzen; oder man kann auch erst die Phenyl-barbitursäure herstellen und diese dann mit Äthylbromid und Natriumalkoholat äthylisieren⁸²⁾. Das dem Medinal entsprechende, viel leichter wasserlösliche Natriumsalz des Luminals ist auch im Handel; es wird durch Lösen von Luminal in Natronlauge und nachfolgendes Eindampfen gewonnen.

P h a n o d o r m.

Interessant ist schließlich, daß die Wirksamkeit des Luminals gegen Epilepsie sofort vollkommen verschwindet, wenn der Phenyl-rest durch einen Cyclohexenyl-Rest ersetzt wird. Der Mehrgehalt von

⁸⁰⁾ Organic Syntheses, New-York, J. Wiley u. Sons, 5 (1926), 99 u. 49.

⁸¹⁾ E.P. 244 122 (1926); C. 1927, I 2951.

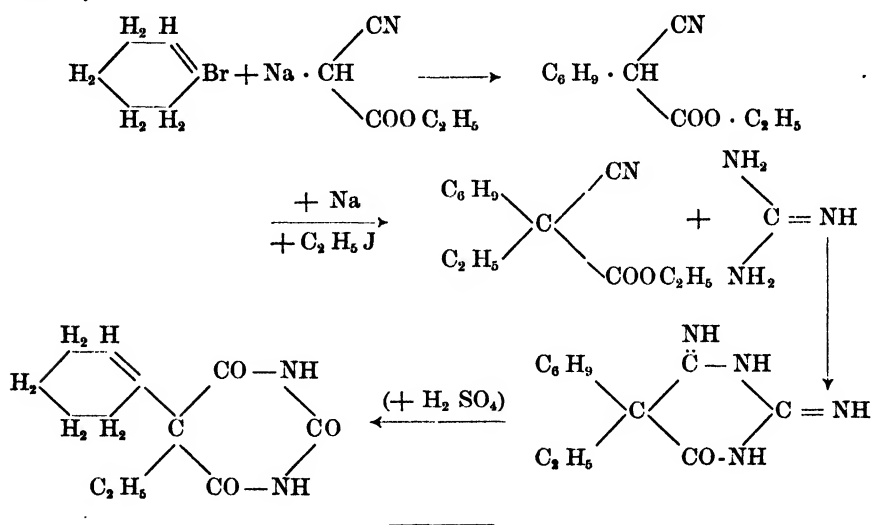
Schw.P. 137 887 u. 138 440 (1930); C. 1930, II 1447.

Can.P. 253 554 (1925); C. 1926, II 1336.

⁸²⁾ D.R.P. 247 952 (1912); Frdl. 11, 926; C. 1912, II 212.

4 Wasserstoffatomen verändert die Wirksamkeit soweit, daß diese Substanz, das „Phanodorm“, zwar ein ausgezeichnetes Hypnoticum, aber kein Antilepticum mehr ist.

Zur Synthese des Phanodorms geht man von 1,2-Cyclohexenylbromid aus, das z. B. aus Cyclohexanon mit Phosphor-pentabromid erhalten wird⁸³). Aus dem Bromid und Natrium-cyan-essigester entsteht der 1,2-Cyclohexenyl-cyan-essigester, der nach der Äthylierung mit Guanidinsulfat in Gegenwart von Natriumäthylat zu der Cyclohexenyl-äthyl-diimino-barbitursäure umgesetzt wird. Mit verdünnter Schwefelsäure erhält man unter Verseifung der Iminogruppe Phanodorm⁸⁴).



III. Antipyretica.

(Analgetica, Antineuralgica, Antiarthritica.)

Mit Ausnahme der Morphinderivate sind in den beiden ersten Abschnitten fast nur Substanzen der aliphatischen Reihe behandelt worden. Während also die narkotische und hypnotische Wirkung im wesentlichen Substanzen der Fettreihe zukommt, entstammen die Antipyretica der aromatischen Reihe. Mit der fiebersenkenden Wirkung verbinden viele von ihnen einen analgetischen, also schmerzlindernden Effekt. Neuralgien und gichtische Beschwerden werden in ge-

⁸³) Siehe dazu: W. Markownikoff, A. 302, 11 (1898); C. 1898, II 972.

⁸⁴) E.P. 231 150 (1925); C. 1926, I 2843.

wissen Fällen von Stoffen behoben, die daneben noch fieberwidrige Wirkung besitzen. Die Grenze zwischen diesen Wirkungen aufzuzeigen, ist naturgemäß Aufgabe des Pharmakologen. Wie stark aber die Zusammenhänge zwischen antipyretisch und analgetisch wirkenden Substanzen in chemischer Beziehung sind, soll in diesem Abschnitt betrachtet werden.

Auf Tafel 7 ist eine Übersicht über die hauptsächlichsten Synthesen der vier in diesem Abschnitt behandelten Gruppen gegeben. Diese vier Grundtypen von Arzneimitteln leiten sich vom Benzol ab. Das gilt von der Antipyrin (6)-Gruppe ebenso wie von den Derivaten des Phenacetins (15), von der Salicylsäure (16)- wie von der Atophan (34)-Gruppe. Die Salicylsäure gehört streng genommen nicht zu den Antipyreticis schlechthin. Sie wirkt nur bei akutem Gelenkrheumatismus antipyretisch, aber sie soll in diesem Abschnitt mit behandelt werden, da sie sich chemisch hier am besten einfügt und medizinisch die Ursachen des Gelenkrheumatismus noch so wenig geklärt sind, daß eine Behandlung der Salicylsäure etwa bei den Chemotherapeuticis noch weniger gerechtfertigt erscheint.

Ähnlich liegt es bei der Atophangruppe; denn der harnsäure-ausschwemmende, antiarthritische, d. h. also gichtheilende Effekt des Atophans bedingt zwar praktisch seine wichtigste Anwendung; aber Atophan und seine Derivate wirken auch bei fieberhaften Erkrankungen günstig, und deshalb soll es ebenfalls in diesem Abschnitt mit abgehandelt werden.

Zur pharmakologischen Prüfung all dieser Stoffe sei bemerkt, daß die antipyretische Wirkung einer Substanz verhältnismäßig einfach im Tierversuche zu prüfen ist. Man kann Fieber experimentell bekanntlich entweder durch Injektion bestimmter abgetöteter Bakterien oder durch den Wärmestich, d. h. die Verletzung gewisser Nervenzellen an der Gehirnbasis hervorrufen. Nach Verfütterung bzw. Injektion der zu untersuchenden Substanz und Messung der Körpertemperatur des Fiebertieres ist der antipyretische Effekt eindeutig und quantitativ nachzuweisen. Die schmerzlindernde Wirkung kann man aber im Tierexperiment nur ganz grob prüfen¹⁾, im wesentlichen ist man auf die klinische Erprobung angewiesen, bei der die Prüfung vom subjektiven Empfinden der Patienten natürlich stark abhängig ist.

¹⁾ E. Hesse, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 158, 233 u. 247 (1930); C 1931, I 2223.

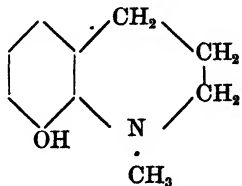
A. Antipyrin-Gruppe.

Wie häufig in der Arzneimittelsynthese ist auch bei der Entdeckung der ersten synthetischen Fiebermittel der Gedanke an ein bestimmtes Naturprodukt leitend gewesen. Seit der Zeit des 30jährigen Krieges war die Chinarinde das Fiebermittel. Ob nun peruanische Indianer oder jesuitische Missionare die Rinde von Rubiaceen zur Heilung der Malaria zuerst benutzt haben, ist nicht sicher. Auf alle Fälle brachte die Gräfin von Chinchon, die Frau des Vizekönigs von Peru, im Jahre 1640 große Mengen dieser Rinde zum Dank für ihre Heilung von der Malaria nach Spanien mit herüber. Seitdem wurde diese „China“-Rinde nicht nur gegen Malaria, für die das Chinin ein Spezificum ist, sondern überhaupt als Antipyreticum benutzt. Der wirksame Bestandteil der Chinarinde, das Chinin, ist 1820 von zwei französischen Chemikern zuerst isoliert worden.

Die Veredelung des Chinins wird erst bei den chemotherapeutischen Mitteln behandelt werden (s. S. 174). Für die Auffindung des Antipyrins ist es nur wichtig zu wissen, daß man schon ziemlich früh im Chinin-Molekül einen Chinolinkern erkannte, der allerdings hydriert sein sollte. Daher versuchten die Arzneimittel-Synthetiker seit den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts Chinolin-Derivate aufzubauen, um antipyretisch wirksame Substanzen zu erhalten.

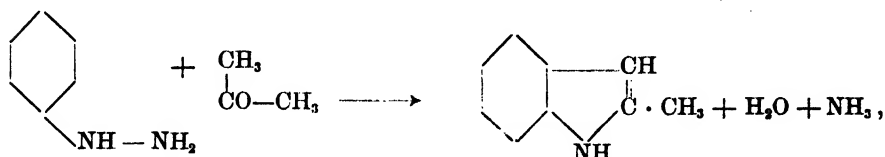
Antipyrin.

Im Jahre 1879 war von Königs die erste Chinolin-Synthese mitgeteilt worden; im folgenden Jahre fand Skraup seine berühmte Synthese aus Anilin, Glycerin, Nitrobenzol und konz. Schwefelsäure. Nun war es leicht, auf synthetischem Wege auch zu hydrierten Chinolin-Derivaten zu gelangen. Z. B. wurde 8-Oxy-chinolin mit Zinn und Salzsäure hydriert und an das entstandene Tetrahydro-oxychinolin konnte Methyljodid angelagert werden. Das salzsaure Salz dieser

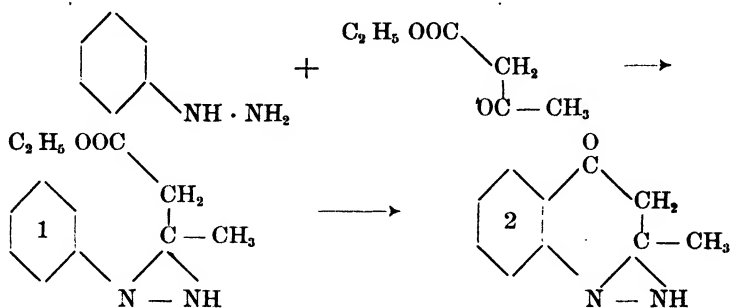


Verbindung ist eine Zeitlang als Fiebermittel unter dem Namen „Kairin“ benutzt worden. Dieses und eine Reihe ähnlicher Antipyretica wurden aber wegen ihrer sehr unangenehmen Nebenwirkungen wieder verlassen.

Die Hoffnung, durch Synthese von Chinolin-Derivaten zu brauchbaren Fiebermitteln zu gelangen, führte schließlich zur Entdeckung des Antipyrins. Zur selben Zeit, als Fischer aus Phenyl-hydrazin und Aceton α -Methyl-indol synthetisierte,



kondensierte sein damaliger Assistent Knorr Acetessigester mit Phenyl-hydrazin. In der Kälte reagiert, wie schon Fischer vorher gefunden hatte, das Phenyl-hydrazin mit der Ketogruppe des Acetessigesters (1); in der Hitze dagegen erhielt Knorr unter Alkoholabsplaltung einen Stoff, dem er zunächst die Konstitution eines Oxy-methyl-chinizins (2)



zuschrieb. Schon die Namengebung für die neue Substanz sollte sichtlich auf einen Zusammenhang mit dem Chinin hinweisen. In einer Zeit, in der eine der größten deutschen chemischen Fabriken, die Höchster Farbwerke, Chinolin-Derivate als Fiebermittel einzuführen versuchten, war es naheliegend, daß Knorr auch eine pharmakologische Prüfung seines scheinbaren Chinolin-Derivates anregte. Die antipyretische Wirkung war mäßig; bei dem methylierten Stoff fand man aber eine ganz erheblich stärkere. Nach einigem Widerstreben von seiten Fischers wurde die Herstellung des „Antipyrins“, wie man das neue Präparat trotz des Einspruches des Pharmacologen Filehne zu nennen beschloß, patentiert^{*)}. Die Schwierigkeiten der Synthese waren anfangs sehr große. Das Natrium mußte aus Südfrankreich, der Acetessigester zur Kondensation von einer

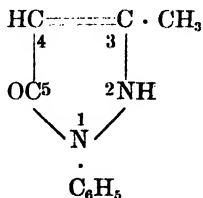
^{*)} D.R.P. 26 429 (1883); Frdl. 1, 208.

anderen Firma bezogen werden^{*)}). Aber bei der Influenza-Epidemie im Winter 1889/90 hat sich das Antipyrin glänzend bewährt. Gegen Malaria allerdings versagte es; es zeigte also große Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung gegenüber dem Chinin.

Daß das Antipyrin auch chemisch keinerlei Verwandtschaft mit dem Chinin besitzt, wurde sehr bald aufgeklärt. Aus Phenyl-hydrazin erhält man nämlich in der Wärme mit Acetessigester ein Pyrazolon-Derivat (Tafel 1,16).

Die Phenyl-hydrazine besitzen an sich neben einer oft sehr starken antipyretischen Wirkung unangenehme Giftwirkung auf die Blutkörperchen. Einige Phenylhydrazone, wie z. B. das Lävulinsäure-phenylhydrazon, $C_6H_5NH \cdot N : C(CH_3)CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, das man als „Antithermin“ kurze Zeit benutzte, hatten sich infolgedessen als nicht geeignet erwiesen. Erst durch den Zusammenschluß des Phenylhydrazin-Moleküls zum Pyrazolon-Ringe, wurde die Giftwirkung derartiger Phenylhydrazin-Abkömmlinge beseitigt.

Zu der Synthese des Methyl-phenyl-pyrazolons



wird reiner Acetessigester und reines Phenyl-hydrazin gebraucht. Das Phenyl-hydrazin (s. Tafel 7, 4) gewinnt man im Großen durch Reduktion von diazotiertem Anilin (3); man läßt die Diazolösung in eine Natriumsulfit-Lösung einfließen, die aus Natriumbisulfit und Natronlauge bereitet wird. Nach Erwärmen auf 40° gibt man Zinkstaub und Salzsäure hinzu, während die Temperatur auf 90° gesteigert wird. Bei weiterem Zusatz von Salzsäure scheidet sich dann das Phenylhydrazonium-chlorid ab, das für die Antipyrin-Fabrikation noch weiter gereinigt werden muß. Man zentrifugiert dazu das Salz und setzt das Phenyl-hydrazin mit 30-proz. Natronlauge in Freiheit. Dieses wird in Benzol aufgenommen und nach dem Abdestillieren des Benzols bei Unterdruck sorgfältig destilliert.

Zur Herstellung des Acetessigesters (Tafel 1,15) werden in vollkommen wasserfreien Essigester (Tafel 1,14) dünne Scheiben

^{*)} P. Duden u. H. P. Kaufmann, B. 60, (A) 3 (1927).

von Natrium gegeben. Man wärmt das Gemisch 2—3 Stunden an und erhitzt es dann 7—8 Stunden, so daß immer etwas Essigester überdestilliert. Nach dem Aufhören der Wasserstoffentwicklung gibt man die nötige Menge 50-proz. Essigsäure in das Reaktionsgemisch und neutralisiert mit Natriumcarbonat. Der Acetessigester muß zum Schlusse ebenfalls sehr sorgfältig destilliert werden, so daß er höchstens 0,5% Essigsäure enthält.

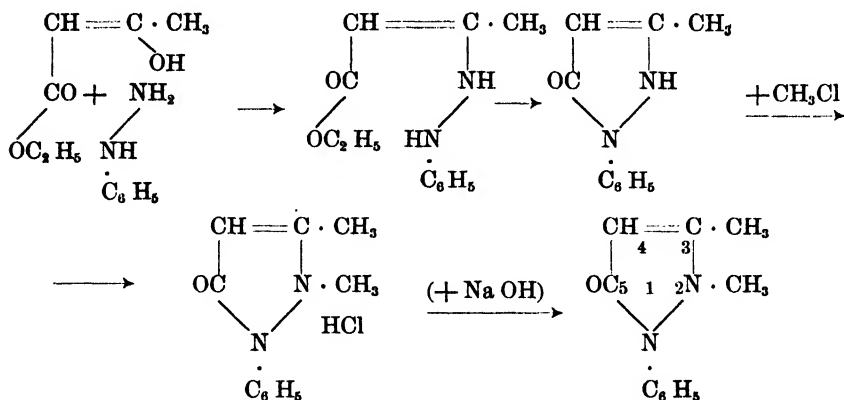
Die Kondensation von Phenyl-hydrazin mit Acetessigester, den man mit 10% Alkohol versetzt, erfordert sehr große Sorgfalt. Auf alle Fälle muß am Ende der Reaktion ein ganz kleiner Überschuß an Phenyl-hydrazin vorhanden sein, was man mit Fehling'scher Lösung prüft. Ist zum Schluß Acetessigester im Überschusse, so erhält man ein gelb gefärbtes Methyl-phenyl-pyrazolon, aus dem ein Antipyrin entsteht, das sich am Lichte färbt. War am Ende ein zu großer Überschuß an Phenyl-hydrazin vorhanden, dann bildet sich als Nebenprodukt Bis-phenyl-methyl-pyrazolon, aus dem man bei der Methylierung ein bitterschmeckendes Antipyrin erhält. Um die Reaktion zu vervollständigen, kocht man schließlich noch kurze Zeit unter Rückfluß und erhält einen gelblichen Kristallbrei. Das Methyl-phenyl-pyrazolon wird nach dem Zentrifugieren mit Alkohol gewaschen, bis es schneeweiß aussieht⁴⁾.

Die Methylierung zum Antipyrin wurde früher mit Methyljodid durchgeführt. Vor dem Kriege benutzte man auch Dimethylsulfat⁵⁾ dazu. Jetzt verwendet die Technik ausschließlich Methylchlorid, mit dem man in methylalkoholischer Lösung bei 100° unter Druck die Methyl-Gruppe einführt⁴⁾. Das Reaktionsprodukt, das sich in weniger als einem Teile kalten Wassers löst, wird in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Soda schwach alkalisch gemacht. Aus der wässrigen Lösung schüttelt man das Antipyrin mit Benzol aus und erhält es so nach nochmaligem Umlösen vollkommen rein. Die starke Löslichkeit in kaltem Wasser ist übrigens ein gutes Kriterium für die Reinheit, denn in der Praxis wird es häufig mit dem viel billigeren und in Wasser viel schwerer löslichen „Antifebrin“, dem Acetanilid, verfälscht. Von diesem löst sich aber ein Teil erst in 200 Teilen kalten Wassers.

⁴⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 549.

⁵⁾ E. Grandmougin, E. Havas u. G. Guyot, Chem.-Ztg. **37**, 812 (1913); C. **1913**, II 575.

Unter den soeben angegebenen Bedingungen läßt man also die Reaktion zwischen Acet-essigester und Phenyl-hydrazin in neutralem Medium vor sich gehen.



Der Acet-essigester reagiert in seiner Enolform, so daß von vornherein in dem Methyl-phenyl-pyrazolon am Stickstoff ein methylierbares Wasserstoffatom vorhanden ist. Methyliert man nun mit Methylchlorid, so entsteht zunächst ein Anlagerungsprodukt, aus dem mit Lauge unter Antipyrinbildung Salzsäure abgespalten wird.

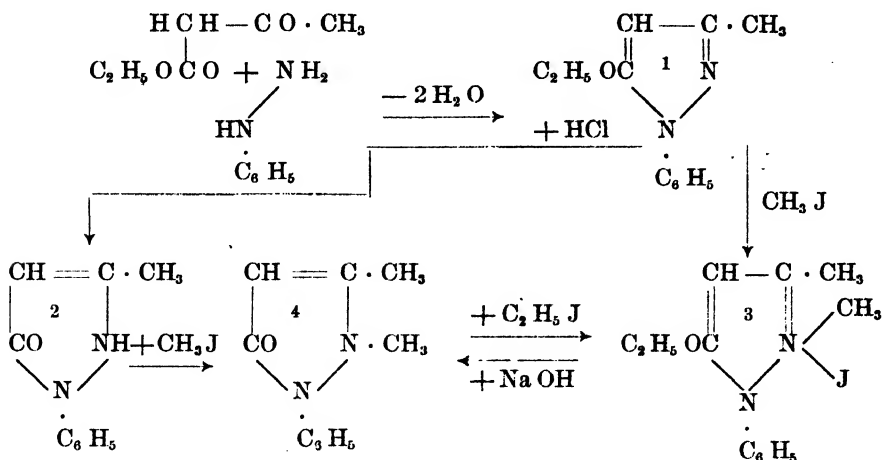
Führt man dagegen die Kondensation von Acetessigester mit Phenyl-hydrazin in saurem Medium durch, dann würde in der Wärme nicht Alkohol, sondern ein zweites Molekül Wasser abgespalten, und man erhielte Phenyl-methyl-äthoxy-pyrazol (1, S. 53)*). Aus ihm könnte man durch Erhitzen mit Salzsäure Phenyl-methyl-pyrazolon (2) darstellen, dessen Gewinnung aber auf diese Weise unnötig kompliziert wird. Behandelt man Äthoxy-phenyl-methyl-pyrazol mit Methyljodid, so lagert sich dieses an. Merkwürdigerweise kann man das entstandene quaternäre Ammoniumjodid (3) beim Kochen mit verdünnter Lauge in Äthyljodid und Antipyrin (4) spalten, während sich andere quaternäre Ammoniumsalze, wie z. B. Tetramethyl-ammoniumjodid sogar mit konz. Lauge unzersetzt destillieren lassen. Im übrigen kann man auch umgekehrt das Jodmethylat des Äthoxy-phenyl-methyl-pyrazols (3) aus Antipyrin (4) mit Äthyljodid bei mäßiger Wärme gewinnen⁷⁾.

*) L. Knorr, B. 28, 710 (1895); C. 1895, I 917.

7) L. Knorr, A. 293, 3 (1896); C. 1896, II 1024.

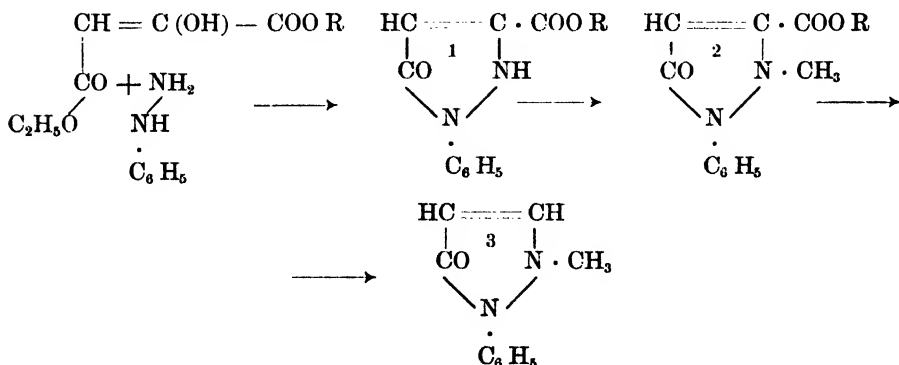
S. auch D.R.P. 72 824 (1893); Frdl. 3, 936; C. 1894, I 847.

D.R.P. 84 142 (1895); Frdl. 4, 1192; C. 1896, I 79.



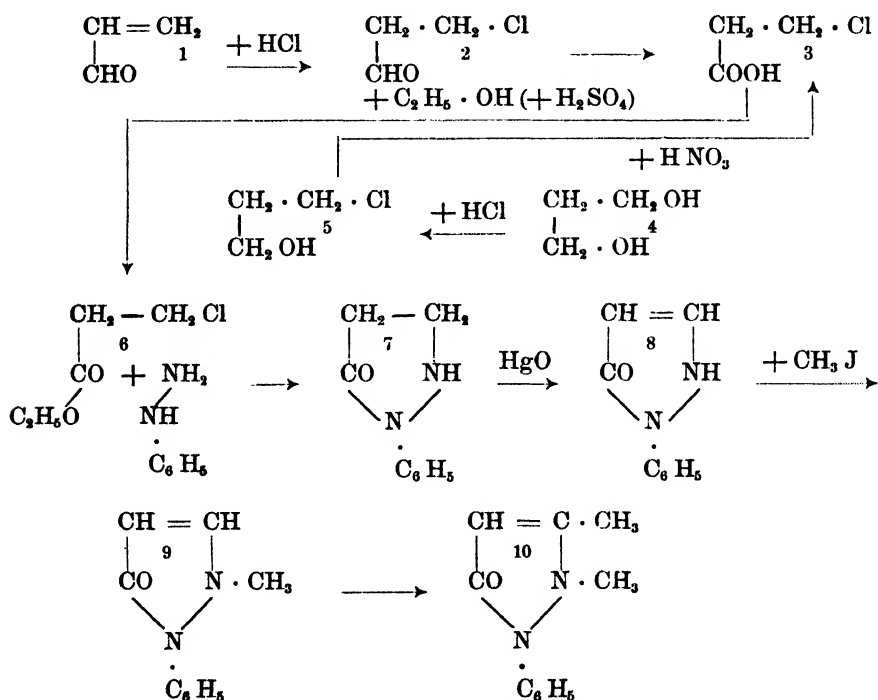
Für die Antipyrin-Synthese und die Herstellung anderer Pyrazolon-Derivate sind noch eine große Zahl von Wegen beschrieben worden, die aber alle unwirtschaftlicher verlaufen. Chemisch interessant sind Versuche, statt der Acetessigsäure-Derivate verschiedene α , β -ungesättigte Säureester für diese Synthese zu verwenden. Auch Oxal-essigester, β -Halogen-propionsäureester, β -Chlor-milchsäureester sind ebenso wie die Crotonsäure und der Tetrolsäureester als Ausgangsmaterial benutzt worden.

Wenn man den aus Oxalester, Essigester und Natriumalkoholat erhältlichen Oxal-essigester mit Phenyl-hydrazin kondensiert, dann erhält man einen Pyrazolon-carbonsäureester (1), der sich methylieren, verseifen und durch Erhitzen decarboxylieren läßt. Dabei entsteht ein Isomeres des bei der technischen Antipyrin-Synthese als Zwischenprodukt auftretenden Methyl-phenyl-pyrazolons (3)^{*)}.



*) D.R.P. 69 883 (1893); Frdl. 3, 933; C. 1893, II 824.

Zu demselben Produkte gelangt man auch bei der Umsetzung von Phenyl-hydrazin mit β -Halogen-propionsäureestern. Die β -Chlor-propionsäure (3) ist z. B. aus Acrolein (1) über den β -Chlor-propionaldehyd (2)⁹⁾ oder aus Trimethylenglykol (4) über das Trimethylenchlorhydrin (5)¹⁰⁾ zugänglich. Unter Salzsäure- und Alkohol-Abspaltung bildet sich aus ihren Estern (6) ein Phenyl-pyrazolidon (7), das man mit Quecksilberoxyd zum Pyrazolon (8) oxydieren und mit Methyl-jodid in das schon oben unter (3) erwähnte Methyl-pyrazolon (9) überführen kann¹¹⁾. Durch nochmalige Methylierung erhält man daraus Antipyrin (10)¹²⁾.



Auch die β -Chlor-milchsäure (2, S. 55), die man z. B. durch Oxydation von β -Chlor-hydrin (1)¹³⁾ mit Salpetersäure erhält, gibt bei der

⁹⁾ Organic Syntheses, New-York, J. Wiley u. Sons. 8 (1928), 54.

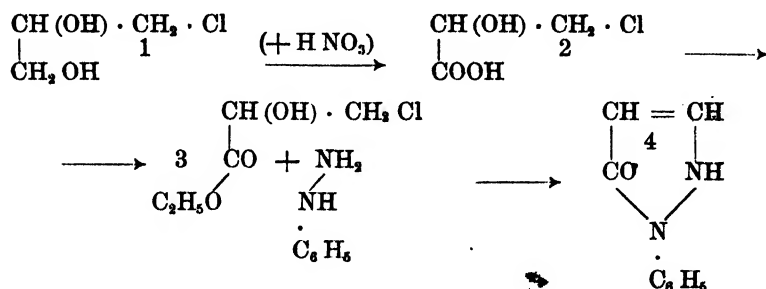
¹⁰⁾ Organic Syntheses, New-York, J. Wiley u. Sons, 8 (1928), 58.

¹¹⁾ D.R.P. 53 834 (1889); Frdl. 2, 127; C. 1891, I 112.

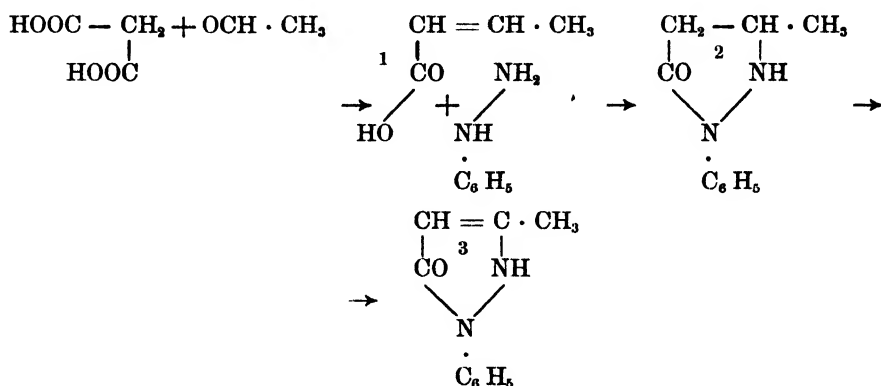
¹²⁾ D.R.P.Anmldg. 10 880; Zusatz zu D.R.P. 53 834 (1890); Frdl. 2, 128.

¹³⁾ E. Erlenmeyer, B. 13, 458 (1880); C. 1880, 324.

Kondensation ihres Esters (3) mit Phenyl-hydrazin Phenyl-pyrazolon (4)¹⁴), das soeben unter (8) schon erwähnt wurde.



Aus der am besten aus Acetaldehyd und Malonsäure in ätherischer Lösung mit Pyridin leicht erhältlichen Crotonsäure (1)¹⁵) läßt sich mit Phenyl-hydrazin unter Wasserabspaltung Methyl-phenyl-pyrazolidon (2) gewinnen, das mit Eisen(2)-chlorid zu Methyl-phenyl-pyrazolon (3) oxydiert werden kann¹⁶).



Der Tetrolsäureester (3, S. 56), der noch ungesättigteren Charakter hat, ergibt mit Phenyl-hydrazin sofort das Methyl-phenyl-pyrazolon (4); er ist aber schwer zugänglich, da er selbst erst am besten aus Acetessigester (1) mit Phosphorpentachlorid über den Ester der Chlorcrotonsäure (2) hergestellt wird¹⁷).

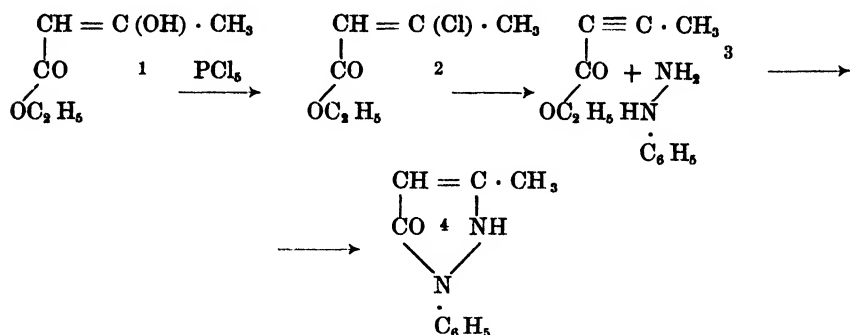
¹⁴) D.R.P. 71 253 (1893); Frdl. 3, 945; C. 1894, I 61.

¹⁵) G. Florence, Bull. Soc. chim. France [4] 41, 440 (1927); C. 1927, II 250.

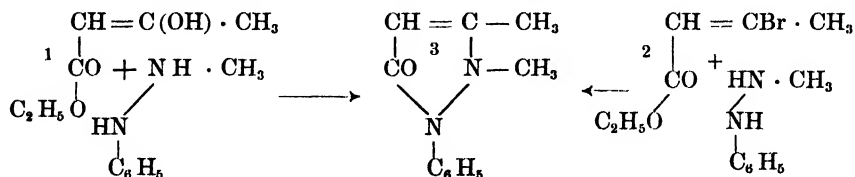
¹⁶) D.R.P. 62 006 (1892); Frdl. 3, 927, C. 1892, II 64.

¹⁷) D.R.P. 77 174 (1894); Frdl. 4, 1198; C. 1895, I 244.

F. Feist, A. 345, 103 (1905); C. 1906, I 1332.



Andere Versuche gingen darauf aus, statt des Phenyl-hydrazins durch Verwendung von 1-Phenyl-2-methyl-hydrazin unmittelbar Antipyrin (3) zu erhalten. Man hat sowohl Acetessigester (1)¹⁸⁾ wie auch β -Halogen-crotonsäureester (2)¹⁹⁾ mit dem 1-Phenyl-2-methyl-hydrazin umgesetzt. Im zweiten Falle ist das Ausgangsmaterial sehr schwer zugänglich, da die β -Halogen-crotonsäuren durch Halogenwasserstoffsäure-Anlagerung an Crotonsäure hergestellt werden müssen; außerdem sind die Ausbeuten beider Verfahren so schlecht, daß diese Synthesen in keiner Weise konkurrieren können.



Am Pyrazolon-Kern sind die verschiedensten Änderungen vorgenommen worden²⁰⁾. Man hat statt des Phenyls in Stellung 1 ungefähr 20 verschiedene Substituenten, wie die Methoxy-, Äthoxy-, Acetamino-, Dimethylamino-phenyl-Gruppe und die Reste der Benzolsulfosäure, Chlorphenol-sulfosäure usw. eingeführt. Derivate mit der Phenyl-, der Oxäthyl-Gruppe und wohl noch ein Dutzend verschiedene andere Substituenten in Stellung 2 und 3 sind untersucht worden. Der noch freie Wasserstoff in Stellung 4 ist durch Hydroxyl- und Carboxäthyl-Gruppen ersetzt worden. Auch die Ketogruppe in Stellung 5 wurde abgewandelt. Keines dieser Derivate hat aber das Antipyrin verdrängen können²⁰⁾.

¹⁸⁾ D.R.P. 40 377 (1886); Frdl. 1, 210; C. 1887, 1274.

¹⁹⁾ D.R.P. 64 444 (1892); Frdl. 3, 928; C. 1892, II 952.

²⁰⁾ E. W a s e r, Synthesen d. org. Arzneimittel, 1928, S. 116.

Salipyrin.

Infolge der basischen Eigenschaften des Antipyrins konnten auch viele Salze hergestellt werden. Das im Gegensatz zum bitterschmeckenden Antipyrin süßlich schmeckende „Salipyrin“ erhält man aus Antipyrin und Salicylsäure bei Wasserbadtemperatur²¹⁾. Diese Kombination erlaubt die bequeme gemeinsame medizinische Verwendung der beiden hochwirksamen Substanzen bei den verschiedensten Schmerz- und Fieberzuständen.

Pyramidon.

Die einzige Abwandlung des Antipyrins, durch die seine Wirkung erheblich gesteigert wurde, geht auf sehr frühe Versuche von K n o r r zurück, der im Jahre 1884 schon feststellte, daß das Antipyrin mit Natriumnitrit und Salzsäure ein grünes Nitroso-Derivat gibt²²⁾. Das Wasserstoffatom in Stellung 4 ist also genau so wie das p-Wasserstoffatom im Dimethylanilin durch die Nitrosogruppe ersetzbar. Einfacher noch gelingt die Darstellung des Nitroso-antipyrins, wenn man Antipyrin in 40-proz. Schwefelsäure löst und diese Lösung unter Turbinieren mit wässriger Natriumnitritlösung versetzt. Hierbei scheidet sich das Nitroso-Derivat ab. Mit Zinkstaub und Essigsäure in wässrig-alkoholischer Lösung läßt sich dieses leicht zu Aminoantipyrin reduzieren, das am besten über die feste Benzyliden-Verbindung gereinigt wird. Man erhält sie glatt durch Zusatz von Benzaldehyd zu der Aminlösung²³⁾. Von diesem Aminoantipyrin ausgehend, wurden durch Alkylierung verschiedene Dialkyl-aminoantipyrine hergestellt, von denen das Dimethyl-aminoantipyrin unter dem Namen „Pyramidon“ den Grundkörper weitgehend verdrängt hat. Seine Wirksamkeit, die zwar langsamer beginnt, aber länger anhält, ist ungefähr 3—4mal so groß wie die des Antipyrins²⁴⁾.

K n o r r hatte im Morphinmolekül ein tertiäres Stickstoffatom mit einer Methylgruppe erkannt. Um die Wirkung des Antipyrins zu steigern, schlug F i l e h n e vor, noch eine tertiäre, methylierte Amino-Gruppe einzuführen. Die Hoffnung, daß dadurch die Wirksamkeit noch steigen werde, ist dann auch durch das Experiment glänzend bestätigt worden.

²¹⁾ S. dazu Patent-Anmldg. R. 59 927 (Riedel) (1890); Frdl. 3, 944.

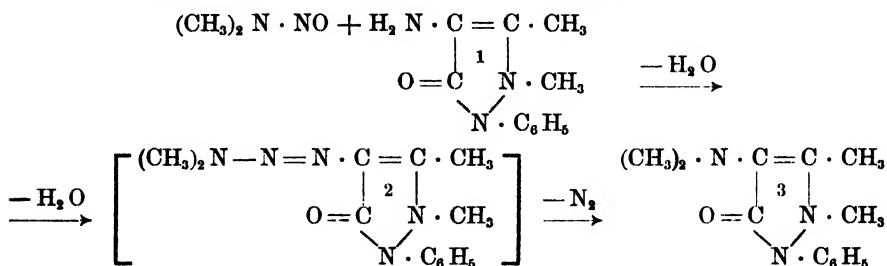
²²⁾ L. K n o r r, B. 17, 2039 (1884).

²³⁾ D.R.P. 71 261 (1893); Frdl. 3, 934; C. 1894, I 63.

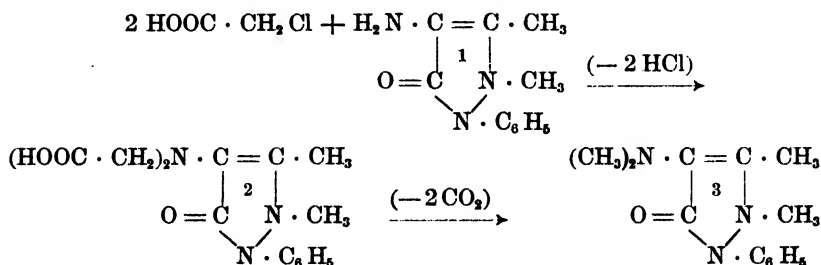
²⁴⁾ W. F i l e h n e, Berlin. Klinisch. Wochenschr. 1896, Nr. 48. Ztschr. f. klin. Med. 32, Heft 5 u. 6; C. 1897, I 302.

Bei der Herstellung des Pyramidons traten verschiedene Schwierigkeiten auf, da die Methylierung des Amino-antipyryns mit Alkylhalogeniden, Dimethyl-sulfat usw. größtenteils zu quaternären Ammoniumbasen führt²⁵⁾. Man kann zwar aus solchen Ammoniumbasen durch Erhitzen ihrer Lösungen im Autoklaven auf 140—160° Alkylhalogenid abspalten und so Pyrimidon erhalten²⁶⁾, aber dieser Weg ist natürlich unbequem.

Glatter gelingt die Einführung des Dimethyl-amino-Restes an Stelle der Aminogruppe, wenn man das Amino-antipyryn (1) mit Nitroso-dimethylamin im offenen Gefäße mehrere Stunden auf 110° erhitzt. Das zunächst entstehende Diazoderivat (2) spaltet besonders leicht in Gegenwart von Kupferpulver Stickstoff ab (3).



Ein weiteres, gutes Verfahren ist die Behandlung des Amino-antipyryns (1) mit Chloressigsäure in der Hitze. Die dabei entstehende Amino-antipyryn-diessigsäure (2) gibt mit Salzsäure im Autoklaven bei 120° unter Abspaltung der beiden Carboxyle Pyrimidon (3)²⁷⁾.



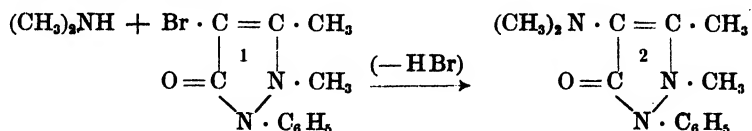
Statt das Amino-antipyryn als Ausgangsmaterial zu verwenden, kann man auch über das Brom-antipyryn zum Pyrimidon gelangen. Brom-antipyryn (1, S. 59) bildet sich ebenso leicht wie das Nitroso-antipyryn durch Einwirkung von Brom auf Antipyryn. Nur aus dem Brom-

²⁵⁾ D.R.P. 90 959 (1897); Frdl. 4, 1194; C. 1897, I 1006.

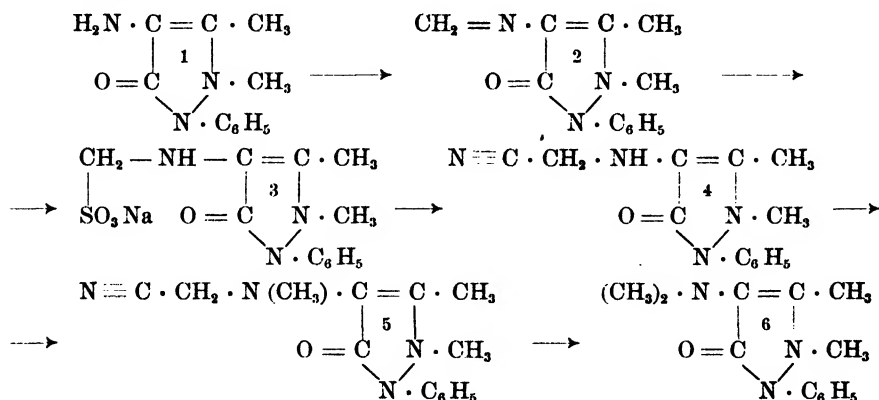
²⁶⁾ D.R.P. 111 724 (1901); Frdl. 6, 1139; C. 1900, II 614.

²⁷⁾ D.R.P. 144 393 (1903); Frdl. 7, 633; C. 1903, II 777.

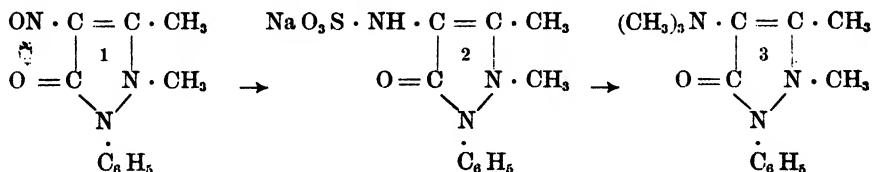
nicht aber aus dem Chlor- und Jod-antipyrin erhält man mit Dimethylamin Pyrimidon (2)²⁸⁾.



Ein anderes Verfahren beruht darauf, daß zunächst mit Formaldehyd aus Amino-antipyrin (1) Methylen-amino-antipyrin (2) hergestellt, an die Doppelbindung dann Natriumbisulfit angelagert und die entstehende Verbindung (3) mit Natriumcyanid in Cyan-methylen-amino-antipyrin (4) verwandelt wird. Bei der Alkylierung mit Methylhalogenid wird ein Methyl aufgenommen. Kocht man diesen Stoff (5) mit verdünnten Säuren, so erhält man unter Verseifung der Nitrilgruppe und Abspaltung von Kohlensäure das Dimethyl-amino-antipyrin (6)²⁹⁾.



Außerdem wurde vorgeschlagen, das Nitroso-antipyrin (1) unmittelbar mit Natriumbisulfit in das Natriumsalz einer Amino-antipyrin-sulfonsäure umzuwandeln³⁰⁾, die mit Ameisensäure und Formaldehyd beim Erhitzen Pyrimidon ergibt³¹⁾.



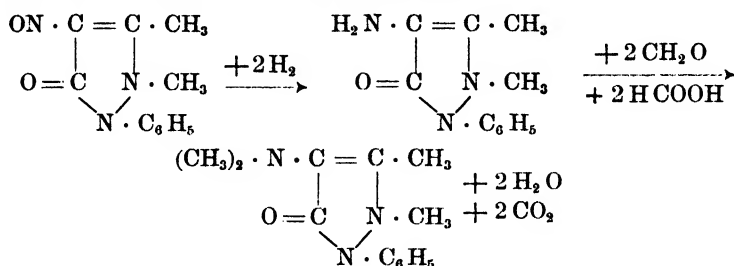
²⁸⁾ D.R.P. 145 603 (1903); Frdl. 7, 635; C. 1903, II 1225.

²⁹⁾ D.R.P. 184 850 (1907); Frdl. 8, 977; C. 1907, II 435.

³⁰⁾ D.R.P. 193 632 (1907); Frdl. 8, 980; C. 1908, I 1001.

³¹⁾ Schweiz.P. 99 452 (1923); C. 1924, I 1272.

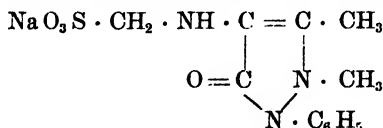
Es gelingt aber auch schließlich, aus Nitroso-antipyrin mit Hilfe von reduzierenden Mitteln wie Zink und Säure bei Anwesenheit von Formaldehyd direkt Pyramidon herzustellen. Statt den Wasserstoff aus Zink und Säure zu entwickeln, kann man auch mit gasförmigem Wasserstoff bei Anwesenheit von Nickel- oder Edelmetall-Katalysatoren unter Druck arbeiten. Auch mit Schwefelwasserstoff läßt sich hierbei reduzieren; man muß dann nur die eingeeengte Aminlösung zur Einführung der Methylene in ein Gemisch von Formaldehyd und Ameisensäure einfließen lassen. Nach 5-stündigem Erhitzen erhält man in fast quantitativer Ausbeute Pyramidon. Diese letzten direkten Verfahren sind wohl die wirtschaftlichsten³²⁾.



Pyramidon ist in zahlreichen Kombinationspräparaten enthalten. Seine Molekülverbindung mit Butyl-chloralhydrat, das Trigem in, wurde schon früher (S. 25) erwähnt; naturgemäß hat man auch eine große Zahl von pyramidon-ähnlichen Körpern synthetisiert und untersucht, von denen vor allem „Melubrin“ und „Novalg in“ zu nennen sind.

Melubrin und Gardan.

Melubrin entsteht aus Amino-antipyrin mit Formaldehydlösung und Natriumbisulfit durch längeres Stehen bei mäßiger Wärme³³⁾.



³²⁾ D.R.P. 360 423 (1926); Frdl. 14, 1251; C. 1923, II 407.

E.P. 214 261 (1924); C. 1926, I 501.

E.P. 223 192 (1924); C. 1926, 501.

Schweiz.P. 108 595 (1925); C. 1926, I 501.

D.R.P. 469 285 (1928); C. 1929, I 807.

D.R.P. 479 348 (1929); C. 1929, II 1592.

D.R.P. 500 521; C. 1930, II 1137.

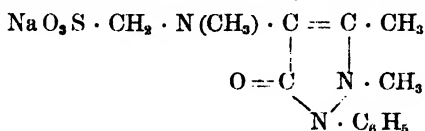
³³⁾ D.R.P. 254 711 (1912); Frdl. 11, 915; C. 1913, I 349.

D.R.P. 259 503 (1913); Frdl. 11, 917; C. 1913, I 1741.

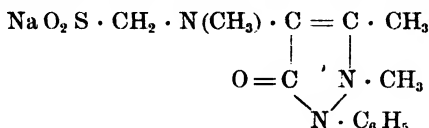
Es werden ihm gute Wirkungen auch bei Gelenkrheumatismus nachgerühmt. Melubrin kommt auch zusammen mit Pyramidon als Kombinationspräparat unter dem Namen „Gardan“ in den Handel.

Novalgin.

Das Novalgin, das sich vom Melubrin nur dadurch unterscheidet, daß in die Aminogruppe vor oder nach der Umsetzung mit Formaldehyd und Bisulfit noch eine Methylgruppe eingeführt wird, ist auch für Morphiumentziehungskuren empfohlen worden³⁴⁾.



Später hat man statt Formaldehyd und Natriumbisulfit Formaldehyd-sulfoxylat in das Amino-antipyrin eingeführt und diese Sulfinsäure noch methyliert. Es scheint, daß diese Verbindung jetzt unter dem Namen Novalgin verstanden wird³⁵⁾. Nur diese wenigen Präpa-



rate haben sich neben dem Antipyrin selbst halten können; von ihnen ist aber das Pyramidon immer noch das bei weitem wichtigste Antipyreticum und Analgeticum geblieben.

B. Phenacetin-Gruppe.

Antifebrin.

In der Straßburger Spitals-Apotheke wurde infolge einer Verwechslung statt Antipyrin Acetanilid verabfolgt. Die Entfieberung trat daraufhin sehr bald ein, und durch diesen Zufall war die antipyretische Wirkung des Acetanilids und damit auch die des Anilins entdeckt. Anilin selbst ist nur deshalb als Antipyreticum nicht brauchbar, weil es einen Zerfall der roten Blutkörperchen hervorruft³⁶⁾.

³⁴⁾ E.P. 164 002 (1921); C. 1921, IV 708.

Ö.P. 93 319 (1923); C. 1923, IV 802.

³⁵⁾ D.R.P. 467 627 (1928); C. 1929, II 1076.

D.R.P. 476 643 (1929); C. 1929, II 1221.

³⁶⁾ I. C a h n u. P. H e p p, C.-Bl. f. Klin. Med. 1886, Nr. 33. Pharmaz. Zentralhalle 27, 415; C. 1887, 101. Brl. Klin. Wchschr. 24, 4 (1887); C. 1887, 248.

Führt man aber in das Anilin Säurereste ein, dann wirkt es weniger giftig. Acetanilid ist erheblich weniger gefährlich, obgleich im Körper auch aus ihm neben Essigsäure Anilin gebildet wird. Nur vermag der Organismus hier das allmählich entstehende Anilin nach und nach zu dem ungefährlicheren p-Amino-phenol zu oxydieren. Es zeigte sich überhaupt bald deutlich, daß alle und nur diejenigen Benzol-Verbindungen, die im Körper in p-Amino-phenol übergehen können, Antipyretica sind²⁷⁾. Das p-Amino-phenol wird mit Schwefelsäure bzw. Glucuronsäure gepaart ausgeschieden und kann im Harn mit Hilfe der Indophenol-Reaktion nachgewiesen werden.

In den folgenden Jahren führte sich das Acetanilid unter dem Namen „Antifebrin“ ein. Anilin läßt sich leicht durch Kochen mit Eisessig acetylieren; bei 120° setzt dabei eine lebhafte Reaktion ein und langsam destilliert innerhalb von 2 Tagen bei weiterem Kochen Wasser und ein Teil der Essigsäure ab. Der Rückstand besteht in fast theoretischer Ausbeute²⁸⁾ aus geschmolzenem Acetanilid (Tafel 7,7).

Acetanilid wird heute kaum noch als Fiebermittel benutzt, aber es dient als Ausgangsmaterial für die Darstellung von p-Nitro-acetanilid (8).

Trotzdem man noch andere Acylreste in das Anilin eingeführt hat, wurde doch kein günstiger wirkendes Fiebermittel erhalten. Präparate, die aus Anilin mit Chlorkohlensäureester oder Glykokoll gewonnen wurden, boten gegenüber Acetanilid keine Vorteile, was nach dem oben Gesagten über das Schicksal von Acyl-anilinen im Körper auch theoretisch zu erwarten war. Durch Bromierung oder Sulfurierung des Acetanilids in p-Stellung oder durch Ersatz des noch freien Wasserstoff-Atoms am Stickstoff durch Alkyl konnte ebensowenig eine Wirkungssteigerung erzielt werden.

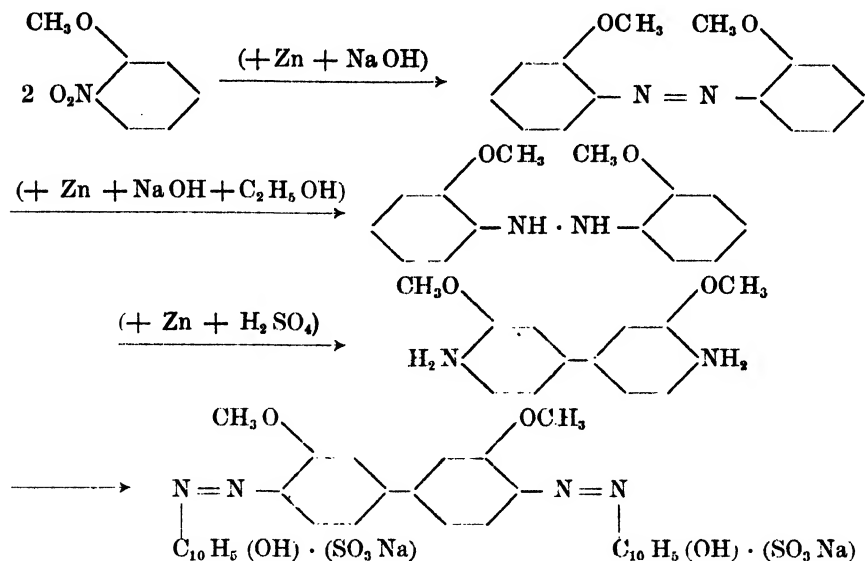
Phenacetin.

Erst durch einen zweiten glücklichen Zufall²⁹⁾ wurde ein erheblicher Fortschritt erzielt. Im Jahre 1887 lagen auf dem Hofe der Elberfelder Farbwerke 30 t p-Nitrophenol als Abfallprodukt von der Herstellung des o-Dianisidins, das für die Synthese von Azofarbstoffen, wie der Benzo-azurine usw. benötigt wurde:

²⁷⁾ O. Schmiedeberg, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 8, 1.

²⁸⁾ P. Müller, Chem.-Ztg. 36, 1050, 1055 (1912); C. 1912, II 1275.

²⁹⁾ C. Duisberg, Ztschr. angew. Chem. 26, 240 (1913); C. 1913, II 612.



Da man bei der Herstellung von o-Nitro-phenol die gleichzeitige Bildung der p-Nitro-Verbindung nicht vermeiden kann, war die Nutzbarmachung dieses Abfalls ein Problem geworden. Es tauchte schließlich der Gedanke auf, daraus über das p-Amino-phenol ein Antipyreticum herzustellen. Da der Organismus die ihm dargereichten Anilin-Derivate zu p-Amino-phenol oxydiert, so müßte man ihm durch die Darreichung von p-Amino-phenol oder dessen Abkömmlingen eine gewisse Arbeit abnehmen und dadurch helfen können, ein Prinzip in der Arzneimittelsynthese, das öfters erfolgreich war (s. auch S. 22 u. 162). Das p-Amino-phenol als solches kam allerdings als Antipyreticum deshalb nicht in Frage, weil phenolische Hydroxyl-Gruppen für die roten Blutkörperchen ebenfalls noch giftig sind. Auch durch die Acetylierung der Amino-Gruppe konnte daran nichts geändert werden. Man kam erst zum Ziele, als aus dem p-Amino-phenol Äther hergestellt wurde. Besonders p-Äthoxy-acetanilid erwies sich als sehr gutes Fiebermittel, das im Jahre 1887 unter dem Namen „Phenacetin“ eingeführt wurde. Zwar ist das Methoxy- und Propoxy-Derivat des Antifebrins noch wirksamer, aber dafür auch giftiger als die Äthoxy-Verbindung. Das Phenacetin besitzt in den gewöhnlichen Dosen nicht die bei dem Gebrauche von Antipyrin manchmal auftretende schädliche Nebenwirkung auf das Herz und auf das Blutbild (Methämoglobinämie).

Zur Synthese des Phenacetins wird Phenol (Tafel 7,11) in der Kälte mit halbkonzentrierter Salpetersäure nitriert. Bei der Wasser-

dampfdestillation geht o-Nitro-phenol über (17) und p-Nitro-phenol (12) bleibt zurück. Letzteres wird mit wässerig-alkoholischer Natronlauge und Äthylchlorid durch 10-stündiges Erhitzen im Autoklaven in p-Nitro-phenetol (13) übergeführt. Die Reduktion zum p-Phenetidin (14) wird mit Eisen und $\frac{1}{25}$ der theoret. Menge an Salzsäure vorgenommen. Man gibt dabei eine Spur Platinchlorid hinzu, um die Umsetzung zu beschleunigen, die immerhin auch dann noch 6—8 Stunden in Anspruch nimmt. Nach dem Abpressen des Eisenhydroxyd-Schlammes, der das entstandene p-Phenetidin einschließt, wird das gesamte Gemenge getrocknet, mit Sägespänen gemischt und mit Toluol extrahiert. Die Acetylierung zum Phenacetin (15) wird ähnlich wie beim Antifebrin vorgenommen⁴⁰). Das Rohprodukt muß sehr sorgfältig umgelöst werden, um ganz rein zu werden.

Bei dem Phenacetin versuchte man ebenso wie bei dem Antipyrin und anderen wichtigen Arzneimitteln natürlich auch den Herstellungsgang zu verbilligen oder zu verbessern. Zunächst seien zwei Verfahren genannt, die eine Nitrierung des Phenols vermeiden. Aus Chlorbenzol (24) erhält man bei der Nitrierung mit Salpeter-Schwefelsäure-Mischung o- und p-Nitro-chlorbenzol in quantitativer Ausbeute. Wenn man das Gemisch der beiden Nitro-chlorbenzole (25 u. 26) mit Ätzkali behandelt, erhält man ein Gemenge von o- und p-Nitro-phenol (17 u. 12), das leicht getrennt werden kann. Das zur Nitrogruppe o- und p-ständige Chloratom wird also beim Behandeln mit Alkali glatt durch die Hydroxylgruppe ersetzt, was übrigens bei dem m-Nitro-chlorbenzol nicht der Fall ist. Wenn man p-Nitro-chlorbenzol nicht mit Ätzkali allein, sondern mit Alkohol und geringen Mengen Ätzkali kocht, indem man den sich kondensierenden Alkohol durch einen Aufsatz mit Ätzkali zurückfließen läßt, dann kann man direkt p-Nitro-phenetol (13) herstellen. Der Alkohol nimmt ständig etwas Alkali beim Durchfließen auf, da er aber in gehörigem Überschusse vorhanden ist, tritt in p-Stellung zur Nitrogruppe für das Chlor nicht die Hydroxyl-, sondern die Äthoxy-Gruppe ein⁴¹).

Man kann auch vom Anilin (3) zum p-Nitro-phenol (12) gelangen. Dazu wird Acetanilid (7) zwischen 0° und 30° nitriert; das entstehende Gemisch von o- und p-Nitro-acetanilid wird mit Sodalösung in Wasser aufgeschwemmt und aufgeköcht; da hierbei nur die entstandene o-Verbindung verseift wird, erhält man reines p-Nitro-acetanilid (8), das in schwach alkalischer Lösung glatt p-Nitranilin (9)

⁴⁰) F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chem. (1. Auflage, 1921) 9, 44 u. 55.

⁴¹) E.P. 239 320 (1925); C. 1926, II 1336.

ergibt. Die Ausbeute auf Anilin berechnet beträgt immerhin 75%. Wie schon aus dem Verhalten des p-Nitro-chlorbenzols (25) (s. oben) hervorgeht, sind die zur Nitrogruppe p-ständigen Substituenten besonders gelockert. Daher ist es nicht notwendig, p-Nitranilin (9) zu diazotieren und dann zu verkochen, sondern die Amino-Gruppe wird schon beim Erhitzen mit Natronlauge durch Hydroxyl ersetzt und so p-Nitrophenol (12) erhalten⁴²).

Außer vom Phenol (11), Chlorbenzol (24) und Anilin (3) führt auch vom Nitrobenzol (2) ein technisch durchführbarer Weg zum Phenacetin. Reduziert man Nitrobenzol (2) in konz. Schwefelsäure an Platinelektroden, so entsteht über das Phenyl-hydroxylamin (31) p-Amino-phenol (27)⁴³). Dieses kann mit Essigsäure-anhydrid in das p-Acetamino-phenol (30) überführt werden, das mit Äthylbromid Phenacetin (15) ergibt⁴⁴). Da aber letztere Reaktion nicht besonders günstig verläuft, hat man auch versucht, aus p-Amino-phenol (27) über das Benzyliden-amino-phenol (28), das gegen schwache alkoholische Lauge beständig ist, und das Phenetidin (14) zum Phenacetin (15) zu gelangen. Die Benzyliden-Verbindung (28) kann mit Äthylbromid äthyliert und aus dem entstandenen Phenyläther (29) dann mit verdünnter Salzsäure Phenetidin (14) erhalten werden⁴⁵).

Interessant ist schließlich noch ein Verfahren, das man bei der Phenetidin-Darstellung technisch angewandt hat und das theoretisch aus einem Molekül Phenetidin zwei Moleküle ergibt. Man diazotiert Phenetidin (14) und kuppelt das Diazoniumsalz mit Phenol in Sodalösung. Das entstehende p-Äthyl-dioxy-azobenzol (32) läßt sich äthylieren, und das p-Diäthoxy-azobenzol (33) kann mit Zinn und Salzsäure reduzierend in zwei Moleküle Phenetidin (14) gespalten werden⁴⁶). Wenn man die Hälfte acetyliert und die andere Hälfte zu demselben Kreislauf neu verwendet, läßt sich das Verfahren kontinuierlich gestalten.

Am Phenacetin-Molekül selbst läßt sich nicht viel verändern, ohne daß ein Verlust der antipyretischen Wirkung eintritt. Die Verbindungen, die in o- und m-Stellung zur acylierten Amino-Gruppe Alkyläther enthalten, sind giftiger als die p-Verbindungen. Da die größte

⁴²) E. FournEAU, Heilmittel d. organ. Chemie, 1927, S. 12.

⁴³) I. Houben, Die Methoden d. org. Chemie; G. Thieme, Leipzig, 1922, II, 238.

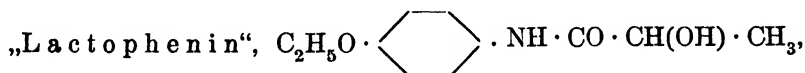
⁴⁴) D.R.P. 85 988 (1896); Frdl. 4, 1166; C. 1896, I 1120.

⁴⁵) D.R.P. 69 006 (1893); Frdl. 3, 55; C. 1893, II 407.

⁴⁶) D.R.P. 48 543 (1889); Frdl. 2, 526; C. 1889, II 769.

Wirksamkeit dem Äthoxy-acetanilid zukommt, lohnt es sich nicht, statt der Äthylgruppe andere Alkyle komplizierterer Art einzuführen. Die einzige Veränderung, die man am Phenacetin-Molekül vornehmen kann, ist also die Einführung von anderen Acylen in die Amino-Gruppe. Es dürfen dies nur Acylreste sein, die leicht abgespalten werden. Wesentlich ist ja immer, daß p-Amino-phenol oder seine einfachsten Derivate im Körper gebildet werden können. Von allen Präparaten aus der Phenacetin-Reihe, wie „Salophen“, „Dulcin“, „Apolysin“ u. a. haben wohl nur zwei Bedeutung behalten: das „Lactophenin“, in dem der Rest der Milchsäure und das „Phenokoll“, in dem der des Glykokolls an Stelle der Acetylgruppe des Phenacetins steht.

Lactophenin.



wird aus milchsaurem p-Phenetidin durch Erhitzen auf 130—180° erhalten. Man kann auf Phenetidin auch Milchsäure-ester, -amid oder -anhydrid unter geeigneten Bedingungen einwirken lassen⁴⁷⁾. Das Lactophenin ist infolge seiner Hydroxyl-Gruppe in der Seitenkette leichter löslich als das Phenacetin. Außerdem wird die Lactyl-Gruppe leichter abgespalten als die Acetyl-Gruppe. Das Lactophenin wird besonders gegen Neuralgien benutzt; daneben besitzt es noch sedative und hypnotische Wirkung.

Phenokoll.

Wird Phenetidin mit Chlor- oder Brom-essigsäure umgesetzt und dann das Halogen der Halogen-acetyl-Gruppe durch längere Einwirkung eines großen Überschusses Ammoniaks durch die Aminogruppe ersetzt⁴⁸⁾, so erhält man „Phenokoll“, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$; ein anderes Verfahren zu seiner Herstellung ist die Umsetzung von Phenetidin mit Glykokollester oder -amid bei 130—150°⁴⁹⁾. Phenokoll besitzt merkwürdigerweise nur sehr geringe und vorübergehende Wirkung speziell auf Infektionsfieber. Dafür wirkt es antiseptisch, wenn auch nicht so stark wie das Phenacetin. Interessant ist, daß beim Ersatze der Aminogruppe des Phenokolls durch die Car-

⁴⁷⁾ D.R.P. 70 250 (1893); Frdl. 3, 911; C. 1893, II 855.

D.R.P. 81 539 (1895); Frdl. 4, 1157; C. 1895, II 328.

⁴⁸⁾ D.R.P. 59 121 (1891); Frdl. 3, 915; C. 1892, I 550.

⁴⁹⁾ D.R.P. 59 874 (1891); Frdl. 3, 918; s. C. 1892, I 550.

boxylgruppe ein Stoff entsteht, der in jeder Richtung vollkommen unwirksam ist⁵⁰).

Anhang: Gruppe des Guajakols.

Guajakol.

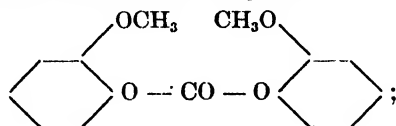
Da die Synthese des Guajakols (Tafel 7,20) sehr gut im Zusammenhange mit den Synthesen der Phenacetin-Gruppe betrachtet werden kann, soll sie hier eingefügt werden, obgleich das Guajakol pharmakologisch zum Phenacetin keine Beziehung hat.

Das o-Nitro-phenol (17) ist nicht nur für Farbstoffe ein wichtiges Ausgangsmaterial, sondern man erhält aus ihm auch am besten den Monomethyl-äther des Brenzkatechins, das Guajakol. Nach Methylierung des o-Nitrophenols (17) mit Dimethylsulfat reduziert man das entstandene o-Nitroanisol (18) zu o-Amino-anisol (19), das nach der Diazotierung durch Verkochen in gesättigter Kupfersulfat-Lösung in Guajakol (20) übergeht. Bei diesem Verfahren machte die Verkochung der Diazo-Verbindung einige Schwierigkeiten⁵¹). Infolgedessen ist noch eine große Anzahl anderer Verfahren für die technisch brauchbare Guajakol-Synthese erprobt worden, auf die aber einzugehen sich erübrigt.

Die großen Hoffnungen, die man auf die klinische Verwertbarkeit des Guajakols und seiner Derivate für die Behandlung der Tuberkulose gesetzt hatte, haben sich in keiner Weise erfüllt. Vielleicht wird durch Guajakol und seine Derivate eine Appetitzunahme bei Tuberkulose hervorgerufen, so daß dadurch indirekt eine gelinde Besserung eintritt⁵²).

Duotal.

Die freie Hydroxylgruppe im Guajakol ruft eine gewisse Ätzwirkung hervor. Daher hat man das Hydroxyl in verschiedener Weise verestert und Präparate wie das „Duotal“ und das „Benzosol“ geschaffen, die auch gegen Tuberkulose angewandt wurden. Das Duotal ist der Kohlensäureester des Guajakols,



⁵⁰) S. Fränkel, Arzneimittel-Synthese, 6. Auflage, 1927, S. 296.

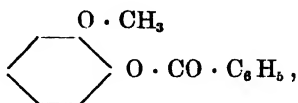
⁵¹) D.R.P. 167 211 (1905); Frdl. 8, 128; C. 1906, I 721.

⁵²) Es kann nicht scharf genug hervorgehoben werden, daß auf die menschliche Tuberkulose weder die Guajakol-Präparate noch die später zu besprechenden Gold-Präparate irgendeine sicher nachweisbare unmittelbare Wirkung besitzen; s. dazu auch: R. Schnitzer, Zeitschr. angew. Chem, 43, 744 (1930).

man erhält es, wenn man Guajakol in alkalischer Lösung mit Phosgen behandelt⁵³), oder auch wenn man das Natriumsalz des Guajakols mit Chlorkohlensäure-ester umsetzt⁵⁴).

Benzosol.

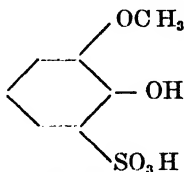
„Benzosol“,



der Benzoessäure-ester des Guajakols, entsteht schon, wenn Guajakol oder besser sein Kaliumsalz mit Benzoylchlorid auf dem Wasserbade erwärmt werden⁵⁵).

Thiocol.

Andere Versuche, aus dem Guajakol neue, wirksame Präparate herzustellen, gingen von dem Gedanken aus, durch Sulfurierung das Molekül wasserlöslicher zu machen. Bei der Sulfurierung des Guajakols unterhalb von 100° — bei hoher Temperatur wird nämlich die Methoxylgruppe verseift — erhält man nebeneinander die o- und p-Sulfonsäure, die sich durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Erdalkali-Salze trennen lassen⁵⁶). Das bittersüßlich schmeckende Kaliumsalz der o-Guajakolsulfonsäure ist als „Thiocol“ im Handel und wird viel gekauft, trotzdem es kaum etwas nützt.



Nach einer allgemeinen Erfahrung setzt die Einführung von Säure-Resten die Wirksamkeit von Arzneimitteln stark herab, und so ist es nicht verwunderlich, daß man vom Thiocol erheblich größere Dosen als z. B. vom Duotal benötigt, um eine Reizwirkung zu erzielen. Thiocol wird im Körper nicht in Guajakol verwandelt, sondern unverändert wieder ausgeschieden; seine einzige Wirkung besteht in einer Verringerung der Gallensekretion⁵⁷), die durch das Guajakol erhöht wird.

⁵³) D.R.P. 58 129 (1891); Frdl. 3, 850.

⁵⁴) D.R.P. 60 716 (1891); Frdl. 3, 852; C. 1892, II 212.

⁵⁵) D.R.P. 55 280 (1890); Frdl. 2, 549; C. 1891, I 1024.

⁵⁶) D.R.P. 188 506 (1907); Frdl. 8, 936; C. 1907, II 1467.

⁵⁷) M. Petrova, Ztschr. physiol. Chem. 74, 429 (1911); C. 1911, II 1873.

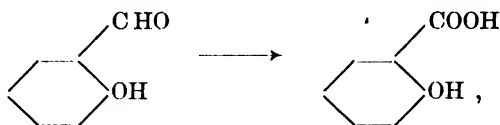
C. Salicylsäure-Gruppe.

Salicylsäure.

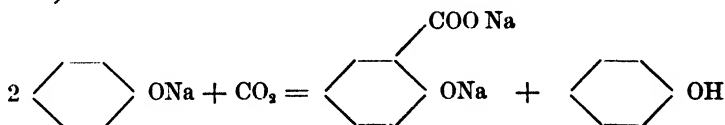
Salicylsäure wirkt nur beim akuten Gelenkrheumatismus antipyretisch. Man kennt den Erreger dieser Krankheit nicht, aber es wird vermutet, daß er zu den Bakterien, d. h. also den niedrigsten pflanzlichen, und nicht zu den Protozoen, den niedrigsten tierischen Organismen gehört. Solange man die Ursache des Gelenkrheumatismus nicht näher kennt, ist die Einordnung der Salicylsäure und ihrer Derivate unter die Antipyretica pharmakologisch zu rechtfertigen. Chemisch gehört die Salicylsäure ebenso wie das Phenacetin zu den einfachen aromatischen Substanzen, so daß man inre Besprechung zwanglos an dieser Stelle einfügen kann.

Schon von Kolbe, auf den die Salicylsäure-Synthese im wesentlichen zurückgeht, wurde ihre antiseptische und gärungshemmende Wirkung erkannt. Ihre große Bedeutung für die Medizin erlangte sie aber erst, als ihre Wirkung gegen Gelenkrheumatismus entdeckt wurde.

Im Jahre 1838 wurde erstmalig aus Salicyl-aldehyd,



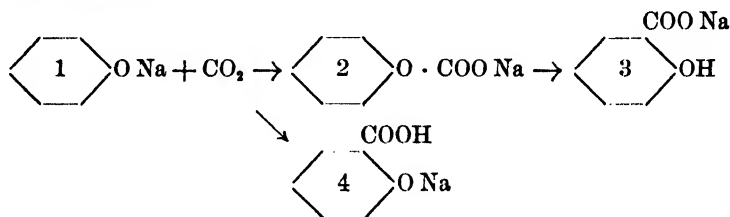
der im Spiräen-Öl vorkommt, durch Behandlung mit Kalilauge Salicylsäure hergestellt. Im Jahre 1860 hat Kolbe sie als eine Oxysäure erkannt und ihren leichten Zerfall in Phenol und Kohlendioxyd festgestellt. 1877 nahm er eins der ersten deutschen Reichspatente auf die Herstellung der Salicylsäure aus Phenolnatrium und Kohlendioxyd. Wenn man zwei Moleküle Natrium-phenolat und ein Molekül Kohlensäure bei 200° umsetzt, dann entsteht ein Molekül Dinatrium-salicylat und daneben erhält man ein Molekül Phenol zurück⁵⁸⁾. Nimmt man statt des Natrium-phenolats das Kaliumsalz, dann lagert sich das zuerst entstehende Kaliumsalz der o-Oxy-benzoesäure, besonders beim Erhitzen auf über 180°, in die p-Verbindung um⁵⁹⁾.



⁵⁸⁾ D.R.P. 426 (1877); Frdl. 1, 229; C. 1878, 478.

⁵⁹⁾ D.R.P. 48 356 (1889); Frdl. 2, 132; C. 1889, II 1008.

Die Kolbesche Synthese ist in der Folgezeit von R. Schmitt dahin abgeändert worden, daß das Einleiten von Kohlensäure in ganz trockenes, fein gepulvertes Natrium-phenolat (1) unter Kühlung vorgenommen wird, wobei sich das gesamte Natrium-phenolat in phenol-kohlensaures Natrium (2) verwandelt. Wenn man dann unter 4 bis 7 Atm. Druck dieses Salz auf 120—140° erhitzt, erhält man fast die theoretische Ausbeute an dem Mononatrium-Salze der Salicylsäure⁶⁰). Der Reaktionsmechanismus ist übrigens von anderer Seite⁶¹) später so gedeutet worden, daß unter einfacher Addition von Kohlendioxyd an Phenolnatrium



Phenolnatrium-o-carbonsäure (4) entsteht. Die Salicylsäure kann durch Sublimation oder Wasserdampfdestillation gereinigt werden, wobei aber Substanz verloren geht. Am zweckmäßigsten werden die entstandenen Salicylsäure-Laugen mit Zinn(2)-chlorid versetzt, wobei die Verunreinigungen sich als Öl absetzen, von denen getrennt wird. Nach Zusatz von Salzsäure scheidet sich die Salicylsäure rein ab⁶²).

Zur therapeutischen Verwendung löst man diese technisch reine Salicylsäure nochmals aus Wasser um. Salicylsäure selbst wird aber kaum medizinisch verwandt; ihr Natriumsalz wird in den Kliniken bei Gelenkrheumatismus gegeben. Worauf die Wirkung der Salicylsäure, bzw. ihrer Derivate beruht, ist trotz verschiedener Theorien nicht aufgeklärt. Vom chemischen Standpunkt aus ist es auffallend, daß nur die o-, nicht die m- und p-Oxy-benzoesäuren diese Wirkungen bei Gelenkrheumatismus hervorbringen. Während die Dissoziationskonstante des Natriumsalzes der Salicylsäure rund 0,1 ist, beträgt sie bei der m- nur den 10. und bei der p-Verbindung den 100. Teil dieses

⁶⁰) R. Schmitt, Journ. prakt. Chem. [2] 31, 397 (1885); C. 1885, 750. D.R.P. 29 939 (1884); Frdl. 1, 233. — D.R.P. 38 742 (1886); Frdl. 1, 234.

⁶¹) S. Tijmstra, B. 38, 1384 (1905); C. 1905, I 1465.

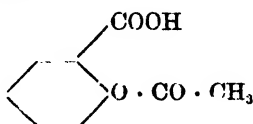
⁶²) D.R.P. 65 131 (1892); Frdl. 3, 826; C. 1893, I 71.

D.R.P. 67 893 (1893); Frdl. 3, 827; C. 1893, II 64.

Wertes. Die Wirkung dieser Säuren scheint also in enger Beziehung mit ihrem Dissoziationsvermögen zu stehen⁶³⁾.

Aspirin.

Da die Hydroxylgruppe der Salicylsäure ebenso, wie wir es schon beim Guajakol sahen, unangenehme Ätzwirkungen im Organismus ausübt, lag es nahe, sie zu acetylieren. Acetylierte Salicylsäure wird erst im Darm wieder regeneriert, so daß diese Präparate keine unangenehmen Nebenwirkungen im Magen entfalten können. Trotzdem wurde die Acetyl-salicylsäure,



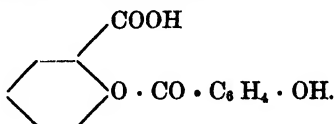
das „Aspirin“, erst 1899 eingeführt. Andere Namen dafür sind „Acetylin“ und „Acylosal“. Die Acetyl-salicylsäure ist neben den vielen basischen ein saures Antipyreticum. Ihre Darstellung ist sehr leicht. Salicylsäure wird mit Essigsäure-anhydrid, das etwas konz. Schwefelsäure oder auch andere katalytisch wirksame Stoffe enthält, versetzt und die Lösung auf Temperaturen bis 100° erwärmt⁶⁴⁾.

Amatin.

Ein ganz ähnlich aus m-Kresol über die m-Kresotinsäure leicht herstellbares, neues Antipyreticum ist die Acetyl-m-kresotinsäure, die als „Amatin“ in den Handel kommt. Sie soll ebenso wie Aspirin wirken, aber die mitunter sehr lästige Schweißabsonderung, die nach Asprineinnahme auftritt, soll nach Amatin ausbleiben.

Diplosal.

Naturgemäß ist auch versucht worden, andere Acyle in die Salicylsäure einzuführen, wodurch allerdings keine Wirkungssteigerung mehr erzielt wurde. Man hat als Acyl einen zweiten Salicylsäure-Rest verwandt und dadurch ein Präparat erhalten, in dem sozusagen eine 107-proz. Salicylsäure vorliegt; denn im Magen-Darm-Kanal wird das zweite Molekül Salicylsäure wieder hydrolytisch abgespalten:



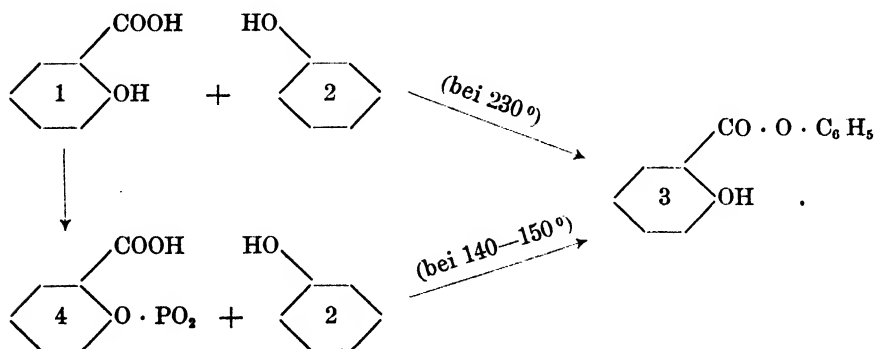
⁶³⁾ E. Fournau, Heilmittel d. org. Chemie, 1927, S. 38.

⁶⁴⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 163.

Das Präparat, das unter dem Namen „Diplosal“ in den Handel kommt, erhält man, wenn Salicylsäure mit sauren Kondensationsmitteln, wie Phosgen, Phosphor-trichlorid oder Thionyl-chlorid umgesetzt und das entstandene Kondensationsprodukt noch einmal mit Salicylsäure gekuppelt wird⁶⁵). Ähnliche Präparate, in denen zwei Salicylsäure-Reste am phenolischen Hydroxyl durch eine Dicarbonsäure verknüpft waren, sind das „Diaspirin“ und das „Novaspirin“ gewesen.

Salol.

Andere Derivate der Salicylsäure sind durch Veresterung ihrer Carboxylgruppe erhalten worden. Diese Umwandlung läßt sich so durchführen, daß man z. B. Salicylsäure mit Phenol oder dessen Natriumsalze und Phosphor-oxychlorid auf 120—125° erhitzt. Dabei entsteht der Phenol-ester der Salicylsäure, das „Salol“⁶⁶). Eine andere Synthese für das Salol (3) beruht darauf, daß man Salicylsäure (1) auf 230° erhitzt. Dabei wird teilweise Kohlendioxyd abgespalten und das entstehende Phenol (2) kondensiert sich mit der restlichen Salicylsäure unter Wasserabspaltung⁶⁷). Man kann auch erst aus Salicylsäure und Phosphor-pentoxyd Salicyl-metaphosphorsäure (4) herstellen, die beim Erhitzen mit Phenol auf 140—150° in Salol (3) übergeht⁶⁸).



Im Salol kommen im wesentlichen die antibakteriellen Eigenschaften der Salicylsäure zur Wirkung; es wird besonders als Darm- und Blasendesinfiziens angewandt.

⁶⁵) D.R.P. 211 403 (1909); Frdl. 9, 925; C. 1909, II 319.

D.R.P. 214 044 (1909); Frdl. 9, 927; C. 1909, II 1284.

⁶⁶) D.R.P. 38 973 (1886); Frdl. 1, 237; C. 1887, 738.

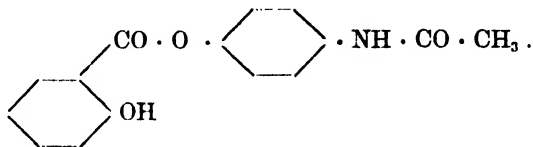
⁶⁷) D.R.P. 62 276 (1892); Frdl. 3, 834; C. 1892, II 104.

⁶⁸) D.R.P. 75 830 (1894); Frdl. 4, 153; C. 1894, II 503.

D.R.P. 85 565 (1896); Frdl. 4, 154; C. 1896, I 1151.

Salophen.

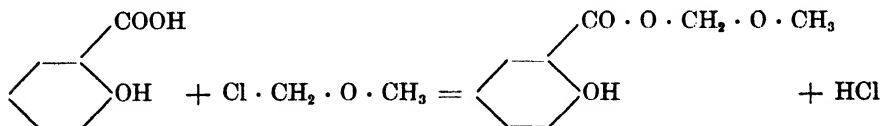
Ein Salol, in dem noch eine acetylierte p-Aminogruppe am Phenolkern vorhanden ist, ist das „Salophen“:



Es wird in der Kinderpraxis wegen seiner Geruch- und Geschmackslosigkeit als Aspirin-Ersatz und zur Nachbehandlung des akuten Gelenkrheumatismus verwendet. In ihm tritt die Salol-Wirkung gegenüber der salicylsäure-ähnlichen wieder zurück. Zu seiner Gewinnung stellt man zunächst aus Salicylsäure und p-Nitro-phenol mit Phosphor-oxychlorid in ganz entsprechender Weise wie bei der oben zuerst genannten Salol-Synthese das p-Nitro-salol her. Durch dessen Reduktion mit Eisen und Salzsäure und nachfolgende Acetylierung des Amins erhält man Salophen. Die Salicylsäure kann auch mit Acetyl-p-amino-phenol in Gegenwart von Kondensationsmitteln unmittelbar umgesetzt werden⁶⁹⁾.

Mesotan.

Zwei Ester der Salicylsäure, die nach dem Salol-Prinzip gebaut sind und gegen Rheumatismus als äußeres Mittel zum Einreiben gebraucht werden, sind das „Mesotan“ und das „Spirosal“. Das Mesotan wird aus Salicylsäure und Monochlor-methyläther, $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OCH}_3$, in Benzol bei 40° gewonnen⁷⁰⁾. Den Monochlor-methyläther erhält man aus Trioxy-methylen in Methanol beim Einleiten von Salzsäure⁷¹⁾. Das Mesotan soll allerdings bei Einreibungen starke Reizwirkungen besitzen.



Spirosal.

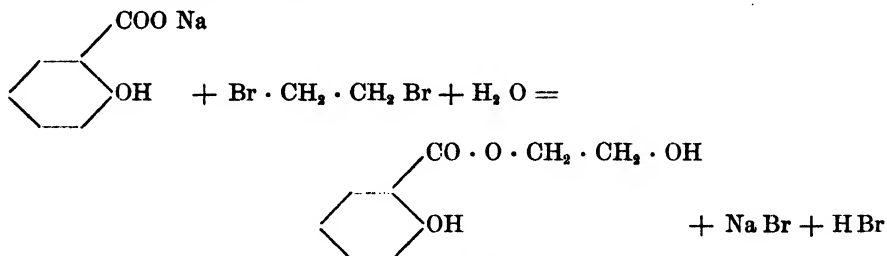
Besser scheint sich das „Spirosal“, der Monoglykol-ester der Salicylsäure, der ebenso angewandt wird, zu bewähren. Zu seiner

⁶⁹⁾ D.R.P. 62 533 (1892); Frdl. 3, 835; C. 1892, II 855. D.R.P. 69 289 (1893); Frdl. 3, 836; C. 1893, II 600.

⁷⁰⁾ D.R.P. 137 585 (1902); Frdl. 7, 622; C. 1903, I 112.

⁷¹⁾ D.R.P. 135 310 (1902); Frdl. 6, 1284; C. 1902, II 1164.

Darstellung setzt man Natriumsalicylat mit Äthylenbromid in Gegenwart von Wasser um⁷²⁾:

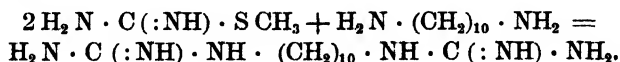


Anhang: Guanyl-thioharnstoffe, Biguanide, Synthalin.

Bei Muskelrheumatismus haben sich auch noch einige Verbindungen aus einer ganz anderen chemischen Klasse neuerdings als analgetisch wirksam erwiesen, nämlich aromatische Guanyl-thioharnstoffe, vor allem p-Äthoxy-phenyl-guanyl-thioharnstoff, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH}_2$ ⁷³⁾. Diese Wirkung, die im wesentlichen auf dem lose gebundenen Schwefel beruht, wurde gelegentlich der Synthese von Biguaniden gefunden, wofür Guanyl-thioharnstoffe als Zwischenprodukte hergestellt worden waren. Die Gewinnung von Biguaniden hatte im Hinblick auf ein synthetisches Arzneimittel, das ähnlich wie das Hormon Insulin den Blutzucker-gehalt bei Zuckerkranken senkt, besonderes Interesse.

Synthalin.

Dieses von M. Heyn synthetisierte Produkt, das Synthalin, ist Dekamethylen-biguanid, das aus dem Dekamethylen-diamin mit Methyl-thioharnstoff beim Erwärmen konz. Lösungen leicht hergestellt werden kann⁷⁴⁾:



Synthalin und auch „Neosynthalin“, das Undekamethylen-biguanid, senken aber ebenso wie die entsprechenden Di-biguanide, z. B. das Dekamethylen-di-biguanid⁷⁵⁾ nur deshalb den Blut-

⁷²⁾ D.R.P. 218 466 (1910); Frdl. 9, 941; C. 1910, I 782.

⁷³⁾ K. H. Slotta, R. Tschesche und H. Dreßler, B. 63, 208 (1930); C. 1930, I 1288.

⁷⁴⁾ D.R.P. 463 576 (1928); C. 1928, II 1486.

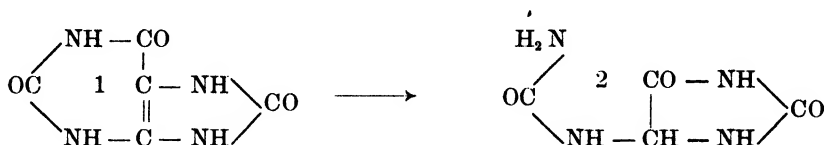
⁷⁵⁾ K. H. Slotta u. R. Tschesche, B. 62, 1399 (1929); C. 1929, II 725.

zucker, weil sie die Oxydation des Zuckers katalysieren. Sie geben aber dem Organismus nicht gleichzeitig die Fähigkeit zum Aufbau von Glykogen aus Zucker zurück, was das Insulin vermag. Das Synthalin besitzt den Vorzug, daß es per os gegeben werden kann, während Insulin durch Injektion verabfolgt werden muß. Aber das Synthalin kann das natürliche Hormon in seiner Gesamtwirkung keineswegs ersetzen.

D. Atophan-Gruppe.

Die antipyretische und antineuralgische Wirkung des Atophans berechtigt, die Arzneimittel dieser Reihe hier anschließend abzuhandeln, obgleich das Hauptanwendungsgebiet der Atophan-Derivate das der gichtischen Erkrankungen ist.

Die Gicht beruht auf einer Ansammlung von Harnsäure in den Gelenken. Man versuchte, diese schädlichen Harnsäure-Ablagerungen durch Abbau zu beseitigen, oder sie in lösliche Form zu überführen und auszuschleimen. Eine Zeitlang schien es, als ob der chemische Abbau der Harnsäure (1) zum Allantoin (2) im Körper durch o - O x y -



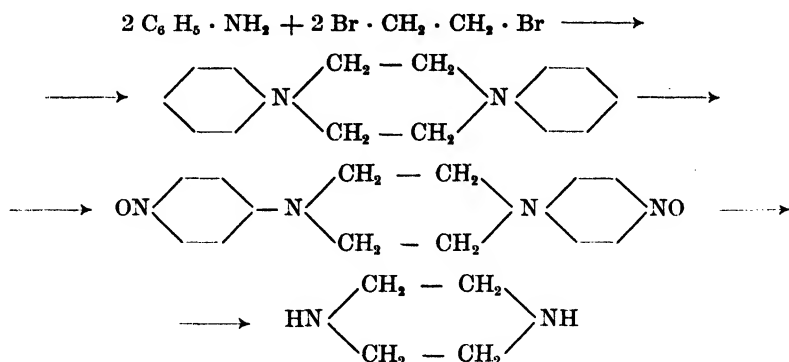
chinolin und besonders seine Derivate möglich wäre. Doch hat das o-Oxy-chinolin keine dauernde Bedeutung erlangt.

Es bleibt also nur der zweite Weg, die Harnsäure in lösliche Form zu überführen oder sie auszuschleimen. Da das Lithiumsalz der Harnsäure leicht löslich ist, wurde versucht, durch Lithiumpräparate die Gicht zu beeinflussen. Man erwartete außerdem harnsäure-lösende Wirkung von Basen, wie Piperazin und Lysidin, von denen das erstere noch im Handel ist, obgleich über seine Wirkungslosigkeit kaum eine Meinungsverschiedenheit besteht.

Piperazin kann aus Äthylenbromid und Anilin über das Diphenyl-dinitroso-piperazin, das sich mit schwefliger Säure spalten läßt⁷⁶⁾, gewonnen werden⁷⁷⁾:

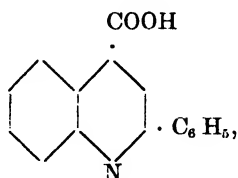
⁷⁶⁾ D.R.P. 74 628 (1894); Frdl. 3, 957; C. 1894, 184.

⁷⁷⁾ D.R.P. 60 547 (1891); Frdl. 3, 948; C. 1892, 1056.



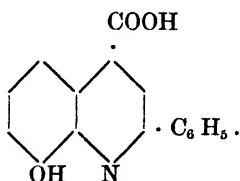
Atophan.

Dem Problem der Gichtheilung durch Harnsäure-Ausschleimung ist man erst wesentlich näher gekommen, als die Wirkung des „Atophans“ im Jahre 1908 entdeckt wurde⁷⁸⁾. Die Synthese dieses Stoffes,



der 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure = 2-Phenyl-cinchoninsäure, ist allerdings schon viel früher ausgeführt worden, ohne daß man den therapeutischen Wert der Substanz erkannt hätte.

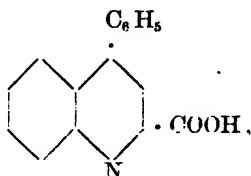
Das Atophan wirkt im Körper auf die Harnsäure ausschwemmend, wobei es in 8-Oxy-2-phenyl-cinchoninsäure übergeht:



Bei den vielen Versuchen, das Atophan abzuwandeln, zeigte sich, daß seine Wirksamkeit davon abhängt, daß der stickstoffhaltige Ring noch mit einem Benzol-Ringe verschmolzen ist. In diesem Benzol-Ringe können noch Hydroxyle oder Carboxyle vorhanden sein, durch die sogar eine Wirkungssteigerung bedingt wird. Die Atophan-Wirkung

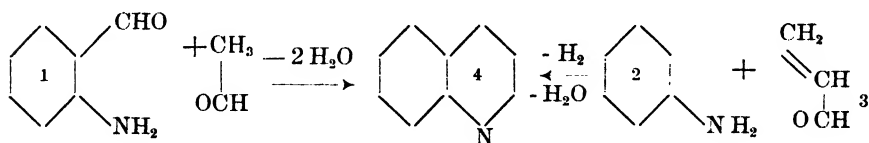
⁷⁸⁾ A. Nicolaier u. M. Dohrn, Dtsch. Arch. klin. Med. **93**, 331 (1908).

sinkt, wenn im Pyridin-Ring des Moleküls neben dem Phenyl-Rest in Stellung 2 noch ein zweites Phenyl oder auch ein Hydroxyl, eine Äthyl- oder Amino-Gruppe vorhanden ist. Nur eine Methyl-Gruppe schadet nicht. Interessant ist es weiter, daß die Carboxyl- und die Phenyl-Gruppe am stickstoffhaltigen Ringe nicht vertauscht sein dürfen. Ein „umgekehrtes“ Atophan,



ist unwirksam.

Für die Synthese des Atophans sind die beiden Verfahren grundlegend, die in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts für die Synthese von Chinolin und seinen Derivaten entdeckt worden sind. Nach der ersten dieser Synthese läßt sich o-Amino-benzaldehyd (1) mit Acetaldehyd in Gegenwart einer Spur Lauge kondensieren; o-Amino-benzaldehyd ist aber schwer zugänglich.

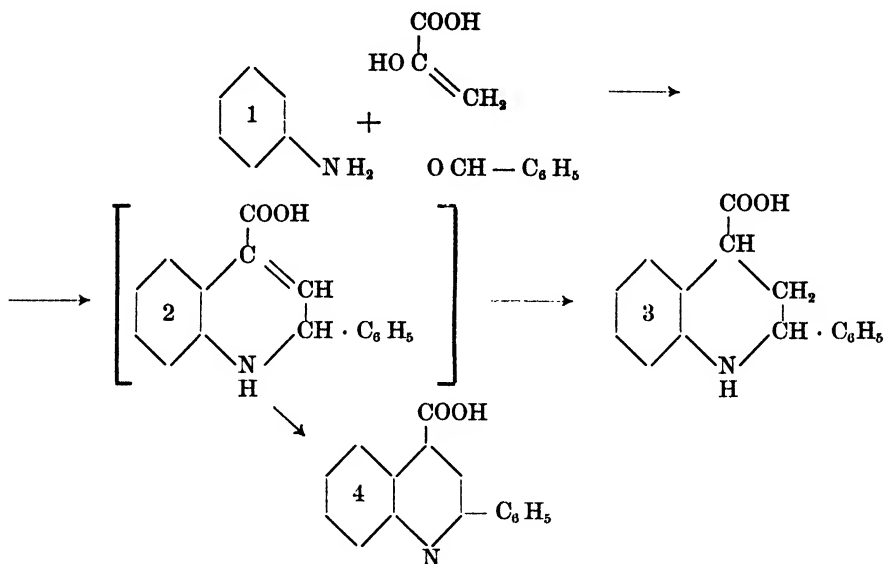


Nach der zweiten, der Skraupschen Chinolin-Synthese geht man von Anilin (2) aus und erhitzt dieses mit Glycerin und Schwefelsäure bei Gegenwart von etwas Nitrobenzol. Hierbei wird das entstehende Acrolein (3) mit dem Anilin zu Chinolin kondensiert. Auf diese Synthese geht die erste Darstellung des Atophans zurück⁷⁹⁾. Aus Benzaldehyd, Brenztraubensäure und Anilin (1, S. 78) in abs. alkoholischer Lösung erhält man auf dem Wasserbade Atophan (4), daneben aber zu 50% noch Tetrahydro-atophan (3)⁸⁰⁾, da bei der Reaktion die beiden überschüssigen Wasserstoffatome nicht durch Nitrobenzol abgefangen werden können.

⁷⁹⁾ O. Doebner u. M. Giesecke, A. 242, 290 (1887); C. 1888, 42.

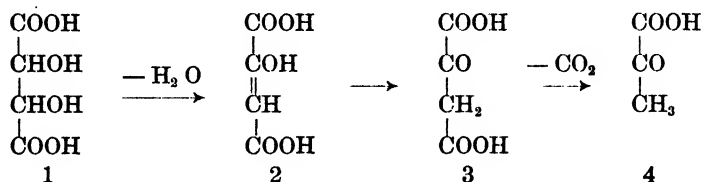
W. Pfitzinger, Journ. f. prakt. Chem. [2] 38, 583 (1888); C. 1889, I 220.

⁸⁰⁾ S. Bodforß, A. 455, 41 (1927); C. 1927, II 824.



Man kann die Synthese auch so durchführen, daß man erst aus Anilin und Benzaldehyd die Schiff'sche Base herstellt, die nur noch mit Brenztraubensäure kondensiert werden muß. Es bildet sich intermediär ein Dihydro-atophan (2), das unter den Reaktionsbedingungen in Atophan (4) und Tetrahydro-atophan (3) übergeht.

Zur Herstellung der Brenztraubensäure destilliert man Weinsäure (1) mit Natriumbisulfat aus Kupfer-Retorten, wobei über die Oxy-maleinsäure (2) Oxalessig-säure (3) und schließlich Brenztraubensäure (4) entsteht⁸¹⁾.

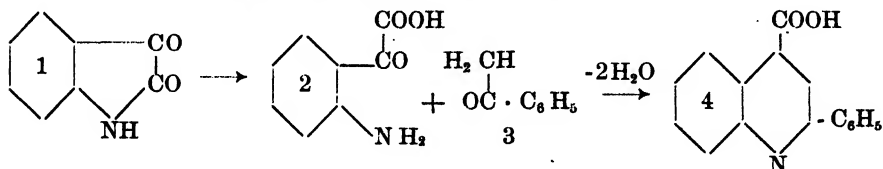


Als die Atophan-Wirkung gefunden worden war, ist mehreren Fabriken die Herstellung sehr verschiedener Atophan-Derivate geschützt worden. Statt Anilin kann man danach verschiedene andere Amine benutzen; an Stelle von Benzaldehyd lassen sich die verschiedensten Aldehyde zur Kondensation mit Brenztraubensäure verwenden⁸²⁾.

⁸¹⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), II 659.

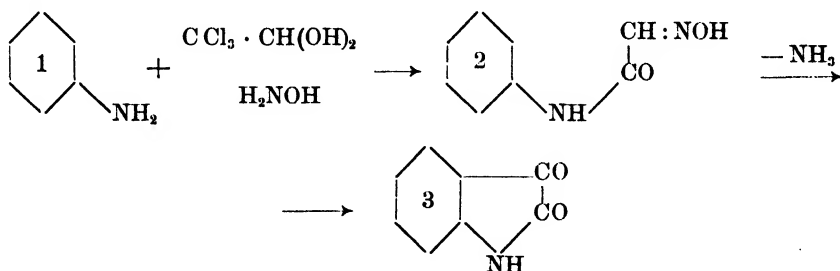
⁸²⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage 1928), I 761.

Eine weitere Synthese für Atophan und seine Derivate, die bessere Ausbeuten ergibt, geht auf die oben erwähnte erste Chinolin-Synthese zurück. Man geht dabei nicht von o-Amino-benzaldehyd aus, sondern benutzt Isatin (Tafel 1, 12), das in Gegenwart von Alkali



hier so reagiert, als ob Isatinsäure (2) vorläge. Bei der Kondensation mit einem Aldehyd oder einem Keton in Gegenwart von Kalilauge in absolutem Alkohol erhält man Derivate der Cinchoninsäure. Nimmt man Acetophenon (3), so entsteht Atophan (4)⁸³⁾ (siehe auch Tafel 1, 13 und Tafel 7, 34). Die Kondensation von Isatin mit Acetophenon läßt sich aber auch ohne Alkohol durchführen, wobei fast theoretische Ausbeuten erzielt werden⁸⁴⁾.

Isatin ist aus der technischen Indoxyl-Schmelze leicht zugänglich. Denn das Indoxyl läßt sich mit Luft direkt zu Isatin oxydieren⁸⁵⁾. Außerdem ist es möglich, Indigo durch Oxydation mit Salpetersäure und Chromtrioxyd in Isatin zu überführen⁸⁶⁾. Ein interessantes Laboratoriumsverfahren für die Isatinherstellung führt über das aus Anilin (1), Chloralhydrat und Hydroxylamin gut zugängliche Isonitrosoacetanilid (2), das mit konz. Schwefelsäure unter Ammoniak-Abspaltung sehr leicht in Isatin (3) übergeht⁸⁷⁾.



⁸³⁾ W. Pfitzinger, Journ. prakt. Chem. [2], 38, 582 (1888); C. 1889, I 220.

⁸⁴⁾ D.R.P. 287 304 (1913); Frdl. 12, 719; C. 1915, II 933.

⁸⁵⁾ D.R.P. 105 102 (1899); Frdl. 5, 394; C. 1900, I 238.

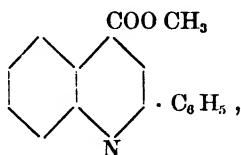
⁸⁶⁾ D.R.P. 229 815 (1909); Frdl. 10, 353; C. 1911, I 360.

⁸⁷⁾ Organic Syntheses, J. Wiley u. Sons, New York, 5, 14, 1925.

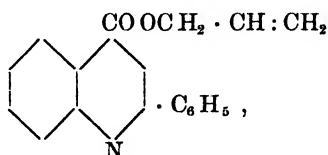
Nach der letztgenannten Atophan-Synthese, bei der aber an Stelle des Acetophenons alle möglichen anderen Ketone verwandt werden können, sind die verschiedensten Homologen des Atophans dargestellt worden. So hat man Aceto-naphton, Aceto-tetrahydro-naphthalin, Oxy-acetophenon, Jod-acetophenon, Aceto-salicylsäure usw. benutzt⁸⁸⁾.

Novatophan, Atochinol.

Aber nicht nur die verschiedensten Ausgangsprodukte wurden zur Synthese von atophan-ähnlichen Substanzen verwandt; auch das fertige Atophan wurde noch verschiedentlich verändert. So hat man es sulfuriert, hydriert, oxydiert usw. Außerdem sind die Amide, Anilide und sehr viele Ester des Atophans dargestellt und auf ihre Wirkung geprüft worden. Aber nur der Methylester, das „Novatophan“,



und der Allyl-ester, das „Atochinol“,

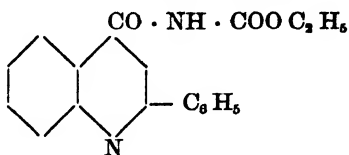


haben sich auf die Dauer noch als brauchbar erwiesen. Ihre Herstellung aus den Salzen oder den Halogeniden geschieht nach den bekannten Methoden der Estergewinnung. Das Novatophan besitzt vor dem Atophan den Vorzug, nicht bitter zu schmecken. Das Atochinol schmeckt aromatisch und soll stärker als das Atophan auf die Harnsäure-Ausscheidung und auf das Fieber wirken, und auch einen stärkeren analgetischen Effekt besitzen.

Fantan.

Als Fantan wird jetzt ein Urethan-Derivat des Atophans eingeführt,

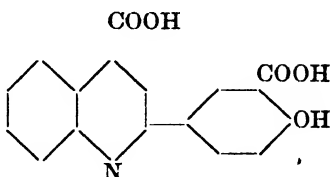
⁸⁸⁾ F. Ullmann, Encycl. d. techn. Chemie (2. Auflage 1928), I 761.



daß man aus dem Atophanyl-chlorid und Urethan bzw. aus dem Atophan-amid mit Chlorkohlensäure-ester⁸⁹⁾ erhält. Es wird ihm indifferenter Geschmack und ein guter antineuralgischer und antirheumatischer Effekt nachgerühmt.

Hexophan.

Außer diesen Abwandlungen des Atophan-Moleküls sind die Natrium- und Lithiumsalze sowie Mischungen des Atophans mit

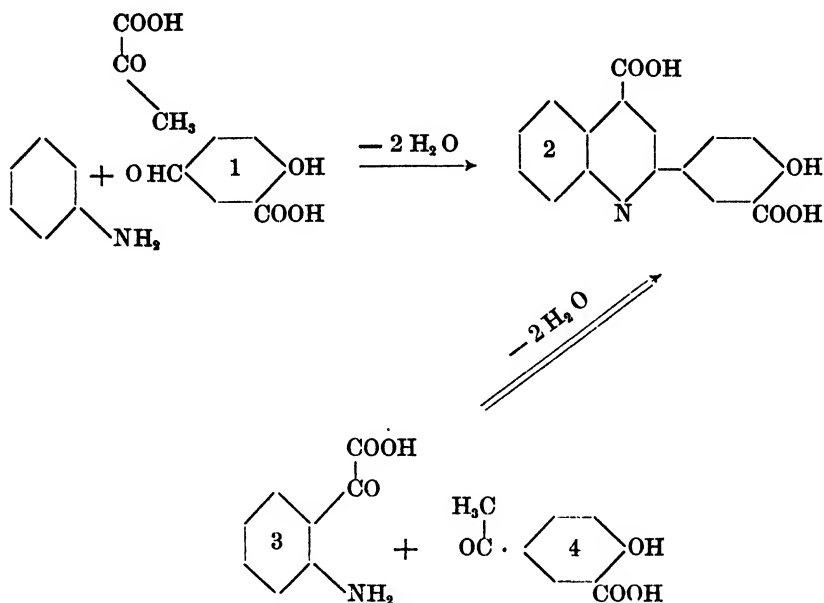


Salicylsäure im Handel. Eine interessante Kombination des Atophans mit Salicylsäure ist das „Hexophan“; es soll vollkommen ungiftig und reizlos sein, was auf die Anwesenheit zweier Carboxyl-Gruppen zurückzuführen ist. Zu Injektionen wird das Dinatrium-Salz des Hexophans hergestellt.

Die Synthese des Hexophans (2, S. 82) kann auf den beiden für atophanähnliche Körper in Frage kommenden Wegen durchgeführt werden. Aus Anilin und Aldehydo-salicylsäure (1) erhält man in alkoholischer Lösung eine Schiffsche Base, die mit Brenztraubensäure kondensiert wird. Da die Herstellung der Aldehydo-salicylsäure aus Salicylsäure, Natronlauge und Chloroform aber zu einem Gemische zweier Aldehydo-salicylsäuren führt, ist dieser Weg unvorteilhaft. Besser kondensiert man Isatin (3) bei Gegenwart von 33-proz. Kalilauge mit Aceto-salicylsäure (4) zu Hexophan. Aceto-salicylsäure wird aus Salicylsäure und Acetylchlorid mit etwas Eisenchlorid als Katalysator gewonnen⁹⁰⁾.

⁸⁹⁾ E.P. 304 655 (1929); C. 1929, II 2074.

⁹⁰⁾ D.R.P. 293 467 (1916); Frdl. 12, 726; C. 1916, II 532.



Tetraphan.

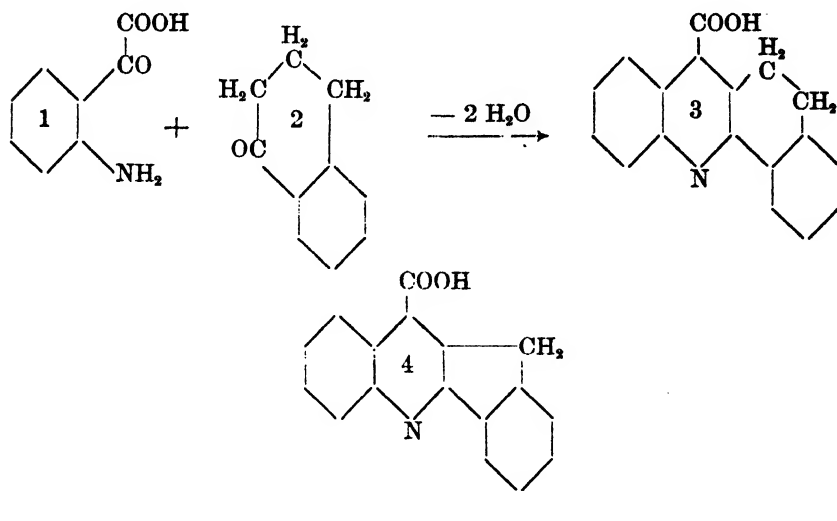
Ein Stoff, der chemisch dem Atophan sehr nahe steht und hier infolgedessen mit erwähnt werden soll, das „Tetraphan“, besitzt eine ganz andere Wirkung wie das Atophan. Diese Verbindung enthält zwischen dem Phenyl- und der unbesetzten Stelle im Pyridin-Ringe des Atophans noch eine Brücke aus zwei Methylengruppen. Das Tetraphan hat keinerlei harnsäure-ausschlemmende, sondern nur eine strychnin-ähnliche Wirkung. Ebenso wie dieses Alkaloid wird es bei Rückenmark-Schwindsucht, spinaler Kinderlähmung und dergl. angewendet. Seine Wirkung ist dadurch bedingt, daß eine γ -Pyridin-carbonsäure zwischen einem Benzol- und einem Naphthalin-Kern eingebaut ist. Die partielle Hydrierung des letzteren ist für die Wirkung nicht entscheidend. Wichtig ist dagegen die Länge der Brücke, die zwischen dem Benzol- und dem Pyridin-Ringe eingeschoben ist. Der Stoff, der an Stelle der zwei nur eine Methylengruppe enthält (4, S. 83), ist unwirksam⁹¹⁾.

Die Darstellung entspricht der des Atophans vollständig, nur kondensiert man das Isatin (1) nicht mit Acetophenon, sondern mit

⁹¹⁾ J. v. Braun, A. 451, 1 (1927); C. 1927, I 1312.

⁹²⁾ D.R.P. 362 539 (1922); Frdl. 14, 524; C. 1923, II 1248.

α -Tetralon in Gegenwart von Lauge¹²⁾. α -Tetralon (2) ist leicht zugänglich; denn aus Naphthalin wird im Großen durch Hydrierung Tetralin gewonnen, und bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht daraus α -Tetralon.



IV. Lokalanästhetica.

A. Cocaingruppe.

Während die Narcotica und Hypnotica auf das Zentralnervensystem wirken, sollen die Lokalanästhetica die Empfindlichkeit der sensiblen Nervenenden vermindern oder unterdrücken; die Muskeln und das motorische Nervensystem sollen möglichst durch sie nicht betroffen werden. Selbstverständlich sind aber auch alle Hypnotica in geringerem oder höherem Grade Lokalanästhetica. Eine scharfe Grenze zwischen diesen beiden Gruppen von Substanzen läßt sich also nicht ziehen.

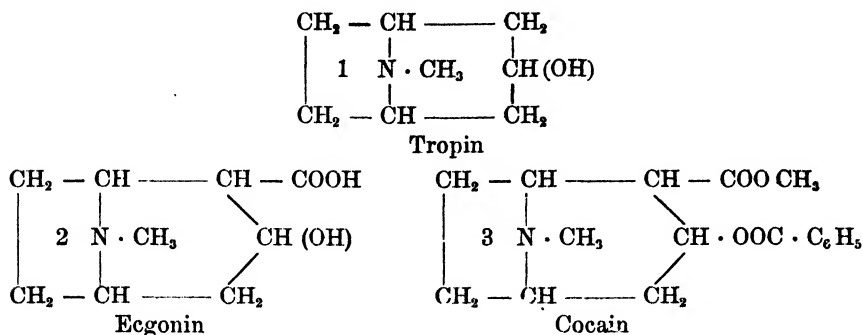
Cocain.

Als Lokalanästheticum bietet uns die Natur das Cocain, ein Alkaloid, das 1860 von Niemann isoliert wurde. Cocain kommt in den Blättern eines Strauches vor, der vor allem in Java in Plantagen oder auch häufig, wie bei uns der Buxbaum oder Liguster, als Wege-einfassung gezogen wird. Den Indianern Südamerikas diente Cocain schon seit langem als Anregungsmittel beim Lastentragen; 1868 wurde

es schon einmal als Lokalanästheticum empfohlen, aber erst 1882 erfolgte seine Einführung in den Arzneischatz. 1885 kostete noch ein Kilogramm Cocain 13 000 Mk.; im nächsten Jahre ging der Preis auf 3000 Mk. herunter und heute beträgt er nur noch ungefähr 300 Mk.

Das Cocain ist als salzsaures Salz leicht wasserlöslich und seine wässrige Lösung durch Erhitzen sterilisierbar. Es hat eine langanhaltende anästhesierende Wirkung und verursacht weder beim Injizieren noch beim Einträufeln ins Auge Brennen, auch schädigt es die Nervenfasern nicht. Cocain ist aber sehr giftig, wenn es in die Blutbahn eindringt. Als Alkaloid gibt es mit Schwermetallsalzen Fällungen, eine Eigenschaft, die bei einem idealen Anästheticum unerwünscht ist. Während das Cocain eine gefäßzusammenziehende (vaso-constrictorische) Wirkung besitzt, haben die vielen synthetischen Lokalanästhetica diese Wirkung allermeistens nicht, so daß man sie mit Adrenalin (Suprarenin) zusammen injizieren muß, um ihre Wirkung an der Stelle der Injektion auch möglichst lange festzuhalten. Man nimmt aber bei den synthetischen Lokalanästheticis diese kleine Unbequemlichkeit sehr gern in Kauf. Haben doch die meisten synthetischen Ersatzmittel den großen Vorzug, daß sie nicht die euphorische Wirkung des Cocains besitzen, die dieses zu einem der gefährlichsten Rauschgifte macht. Die synthetischen Lokalanästhetica würden das Cocain längst vollkommen verdrängt haben, wenn dieses Alkaloid nicht zu Genußzwecken verwandt würde. An diesem Mißbrauch vermochten auch die Bemühungen des Völkerbundes bisher nicht viel zu ändern.

Der hohe Preis des Cocains hat weitestgehend synthetische Versuche zu seiner Darstellung angeregt, die schon zu Erfolgen führten, ehe noch die vollkommene Konstitutionsaufklärung des Cocain-Moleküls geglückt war. Die Arbeiten von Lossen, Einhorn, Ladenburg und Merling, sowie die Krönung dieser Aufklärungsarbeiten durch Willstätter, der um die Jahrhundertwende die Konstitution des Cocains beweisen und bald danach auch durch die erste Synthese erhärten konnte, können an dieser Stelle nicht des Näheren geschildert werden. Dem Cocain liegt als Stammkörper das Tropin (1) zu Grunde, ein Stoff aus zwei aneinandergeketteten Ringen, einem Methylpyrrolidin- und einem p-Oxymethylpiperidin-Ringe. Das Carboxyl-Derivat des Tropins ist das Egonin (2), das durch Veresterung mit Methylalkohol und Benzoylierung Cocain (3) ergibt.



Halbsynthetisch wird das Cocain heute in Europa aus Ecgonin auf dem soeben genannten Wege wirklich hergestellt. Im Rohcocain sind nämlich noch Zimtsäure-ester des Methyl-ecgonins enthalten, die man früher einfach durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zerstört hat, was zu Verlusten von ungefähr 10% an Cocain führte. Besser spaltet man daher das Rohcocain heute erst zum Ecgonin und verestert dieses zum Reincocain.

Zur Cocain-Gewinnung werden die gemahlenden Blätter des Cocastrauches erschöpfend mit 3-proz. Schwefelsäure extrahiert, der Auszug mit Soda stark alkalisch gemacht und das Cocain mit Toluol ausgezogen. Dem Toluol wird das Rohöl mit 10-proz. Schwefelsäure entzogen. Durch 12—18stündiges Erhitzen des Rohöls mit 50-proz. Schwefelsäure erhält man Ecgonin. Das Ecgonin wird nun mit Methylalkohol und Schwefelsäure wieder verestert und dann die sekundäre Alkoholgruppe mit Benzoylchlorid und Kaliumcarbonat benzoyliert. Nach Überführung in das salzsaure Salz erhält man durch sehr vorsichtige Reinigung reines Cocain-hydrochlorid¹⁾.

Psicain.

Die vier asymmetrischen Kohlenstoffatome des Cocains bedingen theoretisch das Vorhandensein von 4 d- und 4 l-Formen und demnach 4 verschiedenen Racematen. Da bei den Tropin-Derivaten das Hydroxyl zur Methyl-Gruppe am Stickstoff noch in cis- oder trans-Stellung stehen kann, so gibt es auch bei den Cocainen außerdem noch Derivate des Tropins und des ψ -Tropins²⁾. In der Natur kommt das l-Cocain vor. Außer ihm sind noch 5 der möglichen Isomeren synthetisiert worden, unter denen das d- ψ -Cocain das ungiftigste und

¹⁾ D.R.P. 47 602 (1889); Frdl. 2, 512; C. 1889, II 720.

²⁾ R. Willstätter u. M. Bommer, A. 422, 18 (1921); C. 1921, I 736.

wirksamste sein soll³⁾). Es kommt unter dem Namen „Psicain“ in den Handel und hat teils begeisterte Anhänger gefunden, teils heftige Gegner, diese besonders in Amerika. Jedenfalls ist die Frage, ob es dem l-Cocain wirklich vorzuziehen ist, noch nicht vollkommen entschieden.

Das ursprüngliche Ausgangsmaterial für die Cocain-Synthesen ist Citronensäure (Tafel 8, a), die mit Schwefelsäure unter Wasser- und Kohlenoxyd-Abspaltung Aceton-dicarbonsäure ergibt⁴⁾). Wenn man die Aceton-dicarbonsäure verestert und diesen Di-ester (b) mit wässerig-alkoholischer Kalilauge behandelt, dann entsteht unter Enolisierung und Verseifung der einen Ester-Gruppe das Dikaliumsalz der Ester-säure⁵⁾). Nach Neutralisation des Enol-Kaliums mit der berechneten Menge Oxalsäure entsteht durch Elektrolyse bei 0° in einer Ausbeute von 12% Succinyl-di-essigester (2). Diese Umsetzung verläuft entsprechend der bekannten Kolbeschen Kernsynthese für Paraffine oder zweibasische Säuren⁶⁾).

Der Succinyl-diessigester (2) wird mit konz. wässerigem Methylammonium-acetat im Überschusse etwas erwärmt, wobei quantitativ Methyl-pyrrol-diessigester (3) entsteht⁷⁾, der durch Reduktion mit Wasserstoff und Edelmetall-Katalysator in N-Methyl-pyrrolidin-diessigester (4) übergeht⁸⁾. Läßt man auf diese Verbindung Natrium in Cymol-Lösung bei 160—170° einwirken, dann entsteht unter lebhafter Reaktion Tropinon-carbonsäure-ester (6)⁹⁾).

Die diesem Tropinon-carbonsäureester (6) zu Grunde liegende Säure (11) kann man auch, wie Willstätter schon früher fand, aus Tropinon (10) erhalten, wenn man dieses mit Kohlendioxyd behandelt¹⁰⁾. Es ist dies die der Kolbeschen Salicylsäure-Synthese entsprechende Reaktion.

³⁾ R. Gottlieb, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **97**, 113 (1923); C. **1923**, III 409.

⁴⁾ Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York, **5** (1925), 5, 55.

⁵⁾ R. Willstätter u. A. Pfannenstiehl, A. **422**, 1 (1921); C. **1921**, I 733.

⁶⁾ D.R.P. 300 672 (1917); Frdl. **13**, 848; C. **1920**, II 338.

⁷⁾ R. Willstätter u. A. Pfannenstiehl, A. **422**, 1 (1921); C. **1921**, I 733.

⁸⁾ R. Willstätter u. M. Bommer, A. **422**, 18 (1921); C. **1921**, I 736.

⁹⁾ D.R.P. 302 401 (1921); Frdl. **13**, 848; C. **1920**, IV 42.

¹⁰⁾ R. Willstätter u. A. Bode, A. **326**, 49 (1903); C. **1903**, I 841.

Wird Tropinon-carbonsäure elektrolytisch reduziert und verestert, dann erhält man den Ecgonin-methylester (7)¹¹), der auch mit Hilfe von Natrium-amalgam (7) oder elektrolytisch¹²) in schwachsaurer Lösung aus dem Tropinon-carbonsäureester (6) erhalten werden kann.

Für das Tropinon (10) wurde von R o b i n s o n während des Krieges eine außerordentlich einfache Synthese entdeckt. Aus Pyrrol (c) und Hydroxylamin erhält man über das Succinyl-dioxim (d) den Succin-dialdehyd (5). Aus ihm entsteht mit Methylamin und Aceton in Wasser Tropinon (10) in allerdings geringer Ausbeute. Läßt man aber Succin-dialdehyd (5), Methylamin und aceton-dicarbon-saures Calcium zwei Tage in wässeriger Lösung stehen und neutralisiert dann die Lösung des entstandenen Calciumsalzes der Tropinon-dicarbon-säure (9) mit Salzsäure, dann erhält man bis zu 42% Tropinon als Hydrochlorid (10)¹³).

Auf Grund dieser Erfahrungen wurde auch die Kondensation von Aceton-dicarbon-säureester mit Methylamin und Succin-dialdehyd (5) durchgeführt, die gute Ausbeute an Tropinon-dicarbon-säureester ergab¹⁴). Man kann diese Dicarbon-säure-ester unter milden Bedingungen in saurem oder alkalischem Medium vorsichtig verseifen, wobei gleichzeitig ein Mol Kohlendioxyd abgespalten wird¹⁵). In der oben erwähnten Weise läßt sich der Tropinon-carbonsäureester (6) zum Tropin-carbonsäureester (7) reduzieren. Hat man von vornherein mit dem Methylester gearbeitet, dann erhält man in dieser Reaktionsstufe den Ecgonin-methylester, oder vielmehr ein Gemisch der Racemate seiner beiden stereoisomeren Formen (7).

Aus dem Reaktionsgemisch läßt sich der d,l-ψ-Ecgoninmethylester als ziemlich schwer löslicher Körper abschneiden¹⁶). Um zum Psicain zu kommen, trennt man die optischen Antipoden mit d-α-Brom-campher-β-sulfonsäure. Das d-brom-campher-β-sulfonsaure Salz des d-ψ-Ecgonin-methylesters scheidet sich zuerst aus. Man macht den Ester frei und benzoylet ihn¹⁷). Das sekundäre weinsaure Salz dieses Körpers ist das P s i c a i n (8).

¹¹) D.R.P. 406 715 (1924); Frdl. 14, 1295; C. 1925, I 1812.

¹²) D.R.P. 408 869 (1925); Frdl. 14, 1295; C. 1925, I 1812.

¹³) R. R o b i n s o n, Journ. chem. Soc. London, 111, 762 (1917); C. 1918, I 631.

¹⁴) D.R.P. 354 950 (1922); Frdl. 14, 1293; C. 1922, IV 438.

¹⁵) D.R.P. 352 981 (1922); Frdl. 14, 1294; C. 1922, IV 161.

¹⁶) D.R.P. 406 215 (1924); Frdl. 14, 1295; C. 1925, I 1812.

¹⁷) D.R.P. 389 359 (1923); Frdl. 14, 1297; C. 1924, II 762.

Anhang: Atropin-Gruppe.

Atropin.

In der Anwendung stehen dem Cocain bzw. dem Psicain die Alkaloide der Atropingruppe teilweise sehr fern. Manche besitzen überhaupt kaum noch anästhesierende Wirkungen, aber rein chemisch sind diese Substanzen den Cocainen so nahe verwandt, daß sie hier eingeschaltet werden müssen. Das Atropin ist das wichtigste Alkaloid aus der Tollkirsche (*Atropa belladonna*), aus der es in ähnlicher Weise wie das Cocain gewonnen wird. Es ist interessant, daß die Tropin-ester der drei nahe verwandten Säuren Tropasäure, $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{COOH}$, Mandelsäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, und Benzoesäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$, in der angegebenen Reihenfolge steigende lokalanästhesierende Wirkung besitzen. Das Atropin (Tafel 8, 12), also der Ester des Tropins mit der Tropasäure, hat ganz schwache, das Homatropin (17), der Ester des Tropins mit der Mandelsäure, schon etwas stärkere und das Benzoyl-tropein, d. h. der Tropinester der Benzoesäure, eine noch verstärkte lokalanästhesierende Wirkung. Andererseits beruht die pupillenerweiternde (mydriatische) Wirkung des Atropins und des Homatropins größtenteils auf der Veresterung des Tropins mit aromatischen Säuren, die noch eine Hydroxylgruppe enthalten, wie eben Tropasäure und Mandelsäure.

Homatropin, Eumydrin.

Das „Homatropin“ wird hie und da in der Augenheilkunde verwandt, mehr aber noch das „Eumydrin“ (16), das aus Atropin nach den verschiedenen Methoden zur Darstellung von Ammoniumsalzen gewonnen werden kann. Am besten erhitzt man Atropin (12) mit Methyl-nitrat 2 Stunden im Autoklaven auf 110° ¹⁸⁾.

Das Homatropin (17) läßt sich direkt entweder durch Umestern des Atropins mit Mandelsäure und Salzsäure gewinnen oder auch dadurch, daß man erst das Tropin (13) herstellt und dieses dann verestert, indem man durch eine Schmelze von Tropin und Mandelsäure Salzsäure leitet¹⁹⁾.

Tropacocain.

Während das Eumydrin und das Homatropin Derivate des Tropins selbst sind, ist das „Tropacocain“ (15), das neben Cocain im

¹⁸⁾ D.R.P. 138 443 (1902); Frdl. 7, 691; C. 1903, I 427.

¹⁹⁾ A. Ladenburg, A. 217, 82 (1883); C. 1883, 538.

D.R.P. 95 853 (1897); Frdl. 4, 1211; C. 1898, I 813.

Cocastrauch auch natürlich vorkommt, ein Derivat des ψ -Tropins (14). Die anästhesierende Wirkung des Tropacocains tritt schneller als die des Cocains ein, hält aber nicht so lange an. Es wird besonders zur Lumbal-(Rückenmarks-)Anästhesie benutzt. Die entsprechende Verbindung der Tropin-Reihe, das Benzoyl-tropein, besitzt ja, wie schon oben erwähnt, neben der anästhesierenden auch eine mydriatische Wirkung, die dem Tropacocain fast gänzlich fehlt.

Von dem synthetisch herstellbaren Tropinon (10) führen zum Tropacocain (15) verschiedene Wege. Am besten reduziert man Tropinon elektrolytisch, wobei ψ -Tropin direkt in 50% der theoretischen Ausbeute erhalten wird, während bei anderen Reduktionsmethoden mehr Tropin entsteht²⁰). Letzteres ist auch durch Abspaltung des Tropasäurerestes aus Atropin (12) mit Baryumhydroxyd zugänglich und kann durch Erhitzen mit Natriumamylat zum ψ -Tropin umgelagert werden²¹). Durch Benzoylierung erhält man aus ihm dann Tropacocain (15).

Die vielen Untersuchungen chemisch-pharmakologischer Art, die am Cocain und seinen Derivaten durchgeführt wurden, haben deutlich gezeigt, auf welche Konfiguration es bei den lokalanästhetisch wirkenden Substanzen ankommt. Sichtlich beruht die Wirkung des Cocains auf folgenden vier Strukturelementen, wenn man von dem Einfluß des Gesamtmoleküls absieht:

1. Wie man schon aus der veränderten Wirkung sieht, die hydroxylhaltige, aromatische Säuren gegenüber anderen Säureresten, wie z. B. dem der Benzoesäure, für das Cocain-Molekül besitzen, ist die Acylierung des zum Stickstoff γ -ständigen Hydroxyls von ausschlaggebender Bedeutung. Ist diese Hydroxylgruppe überhaupt unbesetzt, wie z. B. im Egonin-methylester, so ist die Substanz wirkungslos. Die Benzoylierung führt zu den wirksamsten Lokalanästhetica, während man durch Veresterung mit aliphatischen Säuren zu ganz wirkungslosen Substanzen kommt. Steht das acylierte Hydroxyl zum Stickstoff nicht in γ -Stellung, dann ist die Wirkung verschwunden.

2. Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß im Tropacocain (15) die anästhesierende Wirkung trotz des Fehlens der Carboxyl-Gruppe noch vorhanden ist. Von dieser Carboxyl-Gruppe hängt für die Wirkung also sehr wenig ab. Wenn das Carboxyl aber vorhanden

²⁰) D.R.P. 115 517 (1900); Frdl. 6, 1149; C. 1900, II 1168.

²¹) D.R.P. 88 270 (1896); Frdl. 4, 1211; C. 1896, II 1069.

ist, dann muß es verestert sein, wobei es aber fast gleichgültig ist, ob mit Methyl, Äthyl oder einem anderen Alkyl.

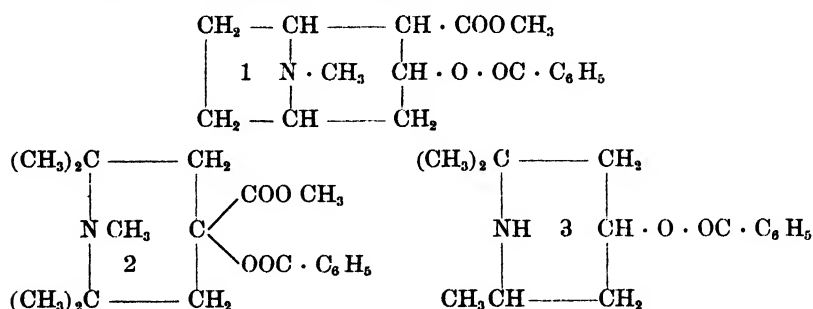
3. Für die lokalanästhetische Wirkung ist es wichtig, daß der Stickstoff tertiär gebunden ist. Ammoniumbasen sind fast wirkungslos, und wenn die Methyl-Gruppe am Stickstoff fehlt, wie in den sog. Nor-cocainen, so ist die Wirkung herabgesetzt.

4. Schließlich ist die optische Konfiguration für die Stabilität des Cocains im Organismus von Bedeutung, da sich die optischen Isomeren in ihrer Giftigkeit deutlich unterscheiden.

Diese Erfahrungen waren für die Synthese von lokalanästhetisch wirksamen Substanzen weiterhin leitend, was man besonders deutlich an den synthetischen Versuchen auf dem Gebiete der Eucaine beobachten kann.

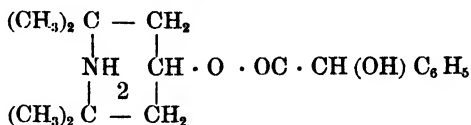
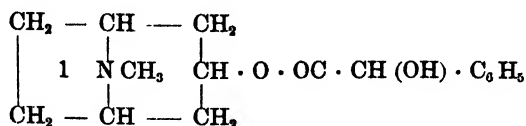
B. Oxy-piperidin-benzoesäureester: „Eucaine“.

In der Mitte der 90er Jahre sind die Eucaine als Cocain-Ersatzmittel auf dem Markte erschienen, und man sieht, wenn man das Cocain-Molekül (1) mit dem „Eucaïn A“ (2) vergleicht, daß das synthetische Produkt weitgehende Ähnlichkeit mit dem Pflanzenalkaloid besitzt. Die tertiäre Amingruppe und ein benzoyliertes Hydro-



xyl in γ -Stellung zu ihr ist vorhanden. Das Molekül enthält auch eine mit Methylalkohol veresterte Carboxyl-Gruppe, wenn diese auch nicht an der gleichen Stelle zum alkoholischen Hydroxyl wie im Cocain steht. Dieses Eucaïn A wurde nach einiger Zeit von dem „Eucaïn B“ (3) überholt, das ungiftiger sein und weniger Nebenwirkungen besitzen sollte. Es ist allerdings auch noch kein ideales Lokalanästhetikum, da es Brennen und manchmal auch Nachblutungen verursacht, aber es hat sich bis in die jüngste Zeit behaupten können, während das Eucaïn A längst aus dem Handel gezogen wurde.

Interessant ist, daß in der Reihe der Eucaine ein in seiner Wirkung dem Homatropin (1, S. 91) (s. auch S. 88) ganz ähnlicher Körper ent-



steht, wenn man das Hydroxyl statt mit Benzoe- mit Mandelsäure verestert. Dieses „Euphtalmin“ (2) hat keine lokalanästhetischen Wirkungen, aber es ruft Pupillenerweiterung hervor. Zwischen dem Grundkörper des Eucaïns B und dem Euphtalmin besteht auch noch ein Unterschied in der stereochemischen Konfiguration. Das Eucaïn B wird aus der stabilen Form des Alkohols gewonnen, während dem Euphtalmin die labile Form desselben substituierten und hydrierten Piperidin-alkohols zugrunde liegt.

Eucaïn A.

Die Synthese der drei Stoffe der Eucaïn-Reihe geht auf Untersuchungen aus den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts über die Aceton-amine zurück. Aus Aceton erhält man am besten über den Diaceton-alkohol²²⁾ und Mesityloxyd (Tafel 9a)²³⁾ mit Ammoniak Diacetonamin (1)²⁴⁾, das in Aceton unter Druck erhitzt, unter nochmaliger Aufnahme eines Moleküls Aceton in Triacetonamin (2) übergeht²⁵⁾. Triacetonamin (2) kann auch direkt aus Aceton²⁶⁾ oder aus Phoron (b)²⁷⁾ mit Ammoniak gewonnen werden. Triacetonamin läßt sich durch Blausäure-Anlagerung in das entsprechende Cyan-hydrin (3) verwandeln²⁸⁾, das mit kochender Salzsäure zur γ -Oxy-piperidin-carbonsäure (4) verseift wird²⁹⁾. Durch Veresterung mit Methylalkohol (5) und

²²⁾ Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 1 (1921), 45.

²³⁾ Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 1 (1921), 53.
I. Gasopoulos, B. 59, 2188 (1926); C. 1926, II 2155.

²⁴⁾ Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 6 (1926), 28.

²⁵⁾ W. Heintz, A. 174, 144 (1874); C. 1874, 788.

²⁶⁾ W. Heintz, A. 189, 216 (1877); C. 1877, 821.

²⁷⁾ W. Guareschi, Atti R. Accad. Science Torino 29 (1894); C. 1894, II 197.

²⁸⁾ D.R.P. 91 122 (1897); Frdl. 4, 1216; C. 1897, I 1110.

²⁹⁾ D.R.P. 91 121 (1897); Frdl. 4, 1218; C. 1897, I 1110.

Benzoylierung erhält man den Grundkörper des Eucains A (6)³⁰⁾, aus dem durch Methylierung dieses selbst (7) entsteht. Natürlich kann man auch zunächst das Triaceton-amin methylieren und dann erst die weiteren Reaktionen vornehmen.

E u c a i n B.

Wenn man das Diaceton-amin (1) mit Acetaldehyd in Form von Paraldehyd in Alkohol lange Zeit kocht, so erhält man Trimethyl- γ -piperidon (8)³¹⁾, das bei der Reduktion mit Natriumamalgam ein Gemisch der labilen und stabilen Form des Trimethyl- γ -piperidyl-alkohols (9) ergibt. Dieses Gemisch läßt sich am besten durch Umkrystallisieren der Hydrochloride trennen³²⁾. Man kann es aber auch durch Behandeln mit Natriumamylat in die reine stabile Form verwandeln³³⁾ (s. S. 89: Tropin in ψ -Tropin!). Durch Erhitzen der stabilen Form mit Benzoylchlorid auf 140—150° erhält man Eucain B (10)³⁴⁾.

E u p h t a l m i n.

Zur Gewinnung des Euphtalmins (12) wird nur die labile Form des Trimethyl- γ -piperidyl-alkohols (11) benötigt. Es ergab sich, daß sie bei der elektrolytischen Reduktion des Trimethyl- γ -piperidons (8) allein entsteht³⁵⁾. Durch Methylieren und Umsetzen mit Mandelsäure in salzsaurer Lösung erhält man aus dem Alkohol (11) Euphtalmin (12)³⁶⁾.

Wenn die Eucaine und das Euphtalmin auch medizinisch heute keine große Bedeutung mehr besitzen, sind ihre Beziehungen zum Cocain doch sehr deutlich und die in Frage kommenden Synthesen so instruktiv, daß dieser Abschnitt der Arzneimittel-Synthese auch heute noch das besondere Interesse des Chemikers beanspruchen kann.

³⁰⁾ D.R.P. 90 245 (1896); Frdl. 4, 1221; C. 1897, I 1111.

³¹⁾ E. Fischer, B. 17, 1793 (1884).

³²⁾ D.R.P. 95 622 (1897); Frdl. 5, 780; C. 1898, I 1048.
D.R.P. 96 539 (1898); Frdl. 5, 781; C. 1898, I 1253.

³³⁾ D.R.P. 95 621 (1897); Frdl. 5, 782; C. 1898, I 1048.

³⁴⁾ D.R.P. 90 069 (1896); Frdl. 4, 1215; C. 1897, I 352.
D.R.P. 97 672 (1898); Frdl. 5, 787; C. 1898, II 693.

³⁵⁾ D.R.P. 95 623 (1897); Frdl. 5, 795; C. 1898, I 647.

³⁶⁾ D.R.P. 95 620 (1897); Frdl. 5, 784; C. 1898, I 968.

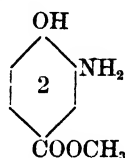
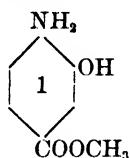
C. Amino-benzoesäure-alkylester.

1. Mit einfachen Alkylen.

Um dieselbe Zeit, in der man die Eucaine synthetisierte, wurde auf Grund der damals herrschenden, falschen Formulierung des Ecgonins die lokalanästhetische Wirkung der Ester der Oxy-amino-benzoesäure entdeckt.

Orthoform.

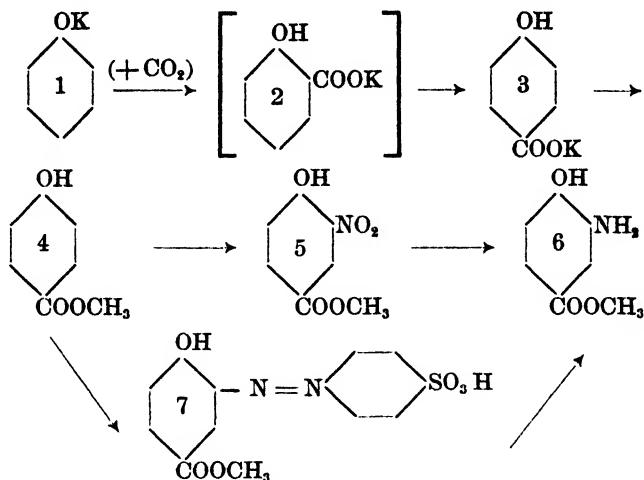
Von den Oxy-amino-benzoesäure-estern und vielen ähnlichen Substanzen hat sich nur der p-Amino-m-oxy-benzoesäure-methylester (1) bzw. der „p-Oxy-m-amino-benzoesäure-methylester“ (2), das „Orthoform“, bewährt. Da nämlich die erstere Verbindung äußerst schwer zugänglich ist, und die zweite dieselben Dienste verrichtet, wurde bald die letztere als „Orthoform neu“ eingeführt, die jetzt schlechthin Orthoform genannt wird. „Orthoform neu“ macht zwar nur die Nervenendigungen und Nervenstämme, mit denen es direkt in Berührung kommt, unempfindlich; aber da es infolge seiner Phenolgruppe noch schwach antiseptisch wirkt, wird es als Wundstreupulver auch heute noch viel gebraucht.



Zur Synthese des jetzt noch im Handel befindlichen Orthoforms benötigt man p-Oxy-benzoesäure (3, S. 94), die durch Oxydation von p-Kresol und auf verschiedenen anderen Wegen erhalten werden kann, am besten aber aus Phenolkalium (1) und Kohlendioxyd bei 200—220° hergestellt wird. Bei dieser Umsetzung erleidet das zunächst gebildete salicylsaure Kalium (2) eine Umlagerung zur p-Verbindung (3) (s. S. 69). Durch Veresterung (4) und Nitrierung des p-Oxy-benzoesäure-methylesters kommt man zu der dem „Orthoform neu“ zugrunde liegenden Nitroverbindung (5), die nach den üblichen Methoden reduziert wird (6)³⁷⁾. Eine andere Möglichkeit ist die Kupplung von p-Oxybenzoesäure-methylester (4) mit Diazobenzol-sulfonsäure und nachfolgende reduktive Spaltung der Azo-Verbindung (7), z. B. mit Zinn(2)-chlorid und Salzsäure in Sulfanilsäure und „Orthoform neu“ (6)³⁸⁾.

³⁷⁾ D.R.P. 97 334 (1898); Frdl. 4, 1229; C. 1898, II 526.

³⁸⁾ D.R.P. 111 932 (1900); Frdl. 6, 1153; C. 1900, II 650.



Anästhesin.

Im Orthoform erwies sich die Hydroxyl-Gruppe für die anästhesierende Wirkung solcher Amino-benzoesäure-ester bald als nicht einmal unbedingt nötig. Der verhältnismäßig einfach konstituierte p-Amino-benzoesäure-äthylester, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, ist seit über 25 Jahren als „Anästhesin“ im Gebrauch. Er ist schwer löslich und besitzt nur ebenso wie das Orthoform eine lokale, aber keine Tiefenwirkung; seine Anwendung ist angenehm, da er die Gewebe nicht reizt.

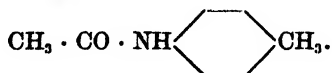
Zu seiner Darstellung kann man vom p-Nitro-toluol,



ausgehen, das mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure oder Kaliumpermanganat zur p-Nitro-benzoesäure,



oxydiert wird. Besser reduziert man aber erst die Nitro-Gruppe zum Amin und acetyliert dieses:



Bei der Oxydation des p-Acetamino-toluols mit Kaliumpermanganat erhält man fast quantitative Ausbeuten an p-Acetamino-benzoesäure⁹⁰⁾.

⁹⁰⁾ F. Ullmann u. I. B. Utzbachian, B. 36, 1801 (1903); C. 1903, II 283.

Durch Kochen mit Salzsäure wird die Acetyl-Gruppe abgespalten⁴⁰⁾, und man erhält durch Veresterung mit Äthanol und Salzsäure das Anästhesin.

2. Mit Alkylaminen.

Novocain.

Der Nachteil der soeben beschriebenen einfachen Ester der p-Amino-benzoesäure ist ihre geringe Löslichkeit und ihre mäßige Wirksamkeit. Am Anfange dieses Jahrhunderts wurde daher das „Novocain“ eingeführt, der p-Amino-benzoesäure-ester eines komplizierten Amino-alkohols (s. Tafel 10, 4). Es ist bis heute ein viel gebrauchtes Mittel geblieben, da es gut wirksam und reizlos ist, und seine Giftigkeit nur den 10. Teil von der des Cocains beträgt. Das Novocain wird als salzsaures Salz angewandt, und man hat festgestellt, daß es im Körper zu p-Amino-benzoesäure abgebaut wird.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des Novocains dient letzten Endes p-Nitro-toluol (a), das mit Kaliumpermanganat oder Kaliumbichromat zu p-Nitro-benzoesäure (b) oxydiert wird. Es ist bei weitem vorzuziehen, die Veresterung der p-Nitro-benzoesäure zunächst durchzuführen, ehe man die Nitrogruppe reduziert; es sind jedoch auch eine Reihe von Wegen beschrieben, die über die p-Amino-benzoesäure (6) führen. In der Technik wird p-Nitro-benzoesäure (b) zunächst mit Phosphor-pentachlorid chloriert und das p-Nitro-benzoylchlorid (1) dann mit Äthylen-chlorhydrin (siehe dazu Darstellung Tafel 1, 6) bei 120—125° umgesetzt. Das p-Nitro-benzoyl-chloräthanol (2) wird durch zehnstündige Einwirkung von Diäthylamin unter Druck bei 120° in den Diäthylamino-äthylester der p-Nitro-benzoesäure (3) verwandelt, der durch Reduktion mit Zinn oder Eisen und Salzsäure Novocain (4) ergibt⁴¹⁾. Die beiden letzten Reaktionsstufen lassen sich aber auch umkehren, d. h. man kann zuerst reduzieren und dann die Diäthylamino-Gruppe einführen⁴²⁾. Auf einem anderen, technisch aber kaum durchgeführten Wege hat man das p-Nitro-benzoylchlorid (1) in das Novocain überführt: zuerst wurde es durch Schütteln in Pyridinlösung mit überschüssigem Urethan in das p-Nitro-benzoyl-urethan (14) verwandelt, das reduziert (15) und dann durch zehn- bis zwölfstündiges Erhitzen mit Diäthylamino-äthanol in geschlossenem Gefäße zu Novocain umgesetzt wurde⁴³⁾.

⁴⁰⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (1. Auflage, 1925) II 234.

⁴¹⁾ D.R.P. 179 627 (1906); Frdl. 8, 993; C. 1907, I 1363.

⁴²⁾ D.R.P. 194 748 (1908); Frdl. 8, 1000; C. 1908, I 1004.

⁴³⁾ D.R.P. 290 522 (1916); Frdl. 12, 692; C. 1916, I 536.

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die Wege, die über die p-Amino-benzoesäure (6) führen, weniger vorteilhaft sind. Chloriert man z. B. die p-Amino-benzoesäure und setzt das Chlorid (7) mit Äthylen-chlorhydrin um, so kommt man erheblich schlechter⁴⁴⁾ zum p-Amino-benzoyl-chloräthanol (5) als über p-Nitro-benzoyl-chloräthanol (2)⁴⁵⁾. Wird die p-Amino-benzoesäure (6) diazotiert und die entstehende p-Dicarbonsäure des Azobenzols (8) in das Chlorid (9) verwandelt, daraus mit Äthylen-chlorhydrin der Chloräthylester (10) hergestellt, dieser dann mit Diäthylamin umgesetzt und die Azo-Verbindung (11) schließlich durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure gespalten, so erhält man auf einem ziemlich großen Umwege auch Novocain⁴⁶⁾. Weiterhin wurde versucht, p-Amino-benzoesäure (6) entweder über ihren Äthylester (12)⁴⁷⁾ oder über ihr Natriumsalz (13)⁴⁸⁾ in Novocain zu überführen. Da man dazu aber Diäthylamino-äthanol bzw. Chloräthyl-diäthylamin herstellen muß⁴⁹⁾, bieten diese Verfahren keinen Vorteil gegenüber dem, bei dem der Diäthylamino-äthanol-Rest erst zum Schlusse fertiggestellt wird.

Tutocain.

Naturgemäß sind auch eine große Anzahl weiterer Derivate der p-Amino-benzoesäure dargestellt und pharmakologisch geprüft worden, aber alle zeigten eine geringere Wirksamkeit, oder sie waren giftiger als Novocain. Bei diesen Untersuchungen ergab sich besonders, daß die Verlängerung der Kohlenstoffkette der Estergruppe das Anästhesievermögen zwar steigert, daß aber die Giftigkeit solcher Novocain-Homologen in noch größerem Maße zunimmt. Außerdem hat sich das Novocain so gut eingeführt, daß eine Verbesserung nicht mehr nötig erschien. Erst nach dem Weltkriege wurde ein höheres Homologes des Novocains, das „Tutocain“, mit Erfolg eingeführt, bei dem die Verlängerung der Kohlenstoffkette in dem Alkohol-Reste durch eine gleichzeitige Vergabelung ausgeglichen wird. Tutocain ist das Hydrochlorid des p-Amino-benzoesäure-esters eines α , β -Dimethyl- γ -dimethyl-amino-propylalkohols (9). Es ruft im Gegensatze zum

⁴⁴⁾ D.R.P. 180 291 (1906); Frdl. 8, 997; C. 1907, I 1365.

⁴⁵⁾ D.R.P. 194 748 (1908); Frdl. 8, 1000; C. 1908, I 1004.

⁴⁶⁾ D.R.P. 180 292 (1906); Frdl. 8, 999; C. 1907, I 1365.

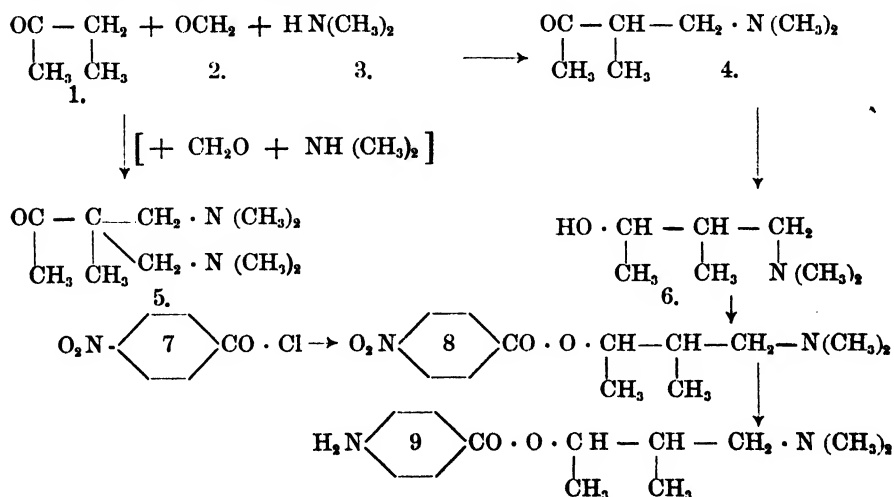
⁴⁷⁾ D.R.P. 172 568 (1906); Frdl. 8, 1002; C. 1906, II 438.

⁴⁸⁾ D.R.P. 189 335 (1907); Frdl. 8, 1009; C. 1907, II 2003.

⁴⁹⁾ L. Knorr, B. 37, 3508 (1904); C. 1904, II 1322.

Cocain eine geringe Erweiterung der Blutgefäße hervor und ist auch reizlos injizierbar und in Lösungen sterilisierbar; allerdings ist es ungefähr doppelt so giftig wie Novocain, halb so giftig wie Cocain, wird aber rasch entgiftet. Seine Wirkung ist schwächer als die des Cocains, aber viel stärker als die des Novocains; man kann es für alle Formen der Anästhesie mindestens ebenso gut wie Cocain verwenden. Tutocain besitzt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und liefert der Theorie entsprechend zwei Racemate, deren eines das Handels-Tutocain ist.

Die Darstellung des Tutocains (9) geschieht entsprechend der des Novocains, indem man p-Nitro-benzoyl-chlorid (7) mit dem Dimethyl-amino-isopentyl-alkohol (6) in Benzol bei 100° umsetzt und dann mit Zinn und Salzsäure bei 60° reduziert (8)⁵⁰). Gewisse Schwierigkeiten machte die Herstellung des komplizierten Aminoalkohols, für die früher mehrere Verfahren angegeben wurden. Verhältnismäßig leicht läßt er sich in zwei Reaktionsstufen über die entsprechende Ketonbase (4) gewinnen, die sich glatt mit verschiedenen Reduktionsmitteln zum Alkohol reduzieren läßt. Die Ketonbase wurde früher zum Zwecke der Isopren-Herstellung synthetisiert. Man erhitzt Methyl-äthyl-keton (1) mit Dimethyl-amin (3), Formaldehyd (2) und einem kochsalzhaltigen Wasser-Benzol-Gemisch unter Rückfluß, wobei neben dem β -Acetyl-propyl-dimethylamin (4) noch β,β -Acetyl-methyl-trimethylen-tetramethyl-diamin (5) entsteht.

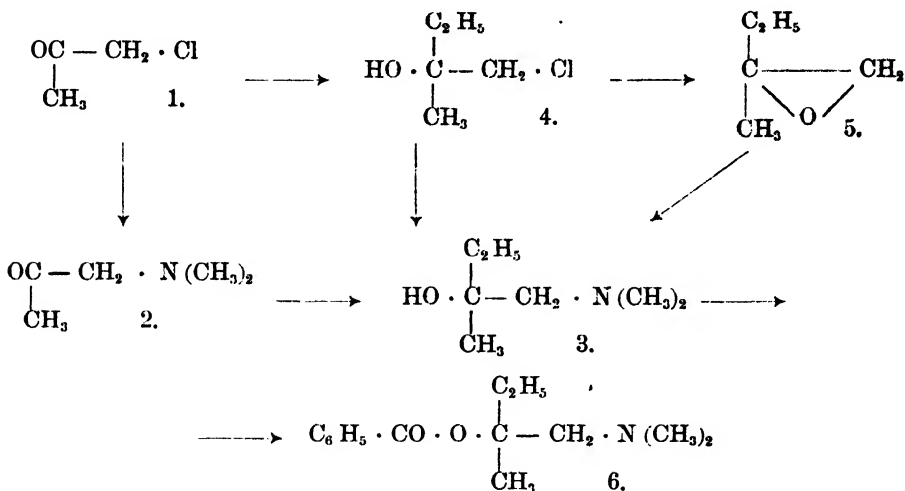


⁵⁰) A.P. 1 474 567 (1923); C. 1925, I 298.

O.P. 99 680 (1925); C. 1925, II 773.

wieder ein Dialkylamin eines verzweigten Alkohols mit fünf Kohlenstoffatomen ebenso wie das Tutocain.

Zur Herstellung des Alkamins für die Stovain-Gewinnung geht man vom Monochlor-aceton (1) aus, das entweder aus Aceton und Chlor mit einem salzsäurebindenden Mittel wie Marmor in Gegenwart von etwas Wasser oder auch elektrolytisch aus Aceton und Salzsäure gewonnen wird⁵²).



Um zum Stovain zu gelangen, kann man diesen die Schleimhäute stark reizenden Stoff, der auch als Kampfgas im Weltkriege vorübergehend benutzt wurde⁵³), entweder zunächst mit Dimethylamin (2) und dann mit Äthyl-magnesiumbromid umsetzen⁵⁴) (3), oder man kehrt die Reihenfolge dieser Reaktionen um. Will man das grignardierte Produkt (4) mit Dimethylamin direkt umsetzen, so muß man es unter Druck einen Tag lang auf 130° erhitzen⁵⁵). Man kann auch mit Natronlauge zunächst das Äthylenoxyd gewinnen (5) und an dieses dann Dimethylamin anlagern (3)⁵⁶). Die Benzoylierung verläuft mit Benzoylchlorid in Benzol unter Selbsterwärmung sehr glatt, und man erhält das Stovain (6)⁵⁷).

⁵²) A. Richard, Compt. rend. Acad. Sciences 133, 878 (1901); C. 1902, I 101.

⁵³) J. Meyer, Der Gaskampf und die chemischen Kampfstoffe, Hirzel, Leipzig, 1926, S. 365.

⁵⁴) D.R.P. 169 819 (1906); Frdl. 8, 1029; C. 1906, I 1586.

⁵⁵) D.R.P. 169 746 (1906); Frdl. 8, 1033; C. 1906, I 1584.

⁵⁶) D.R.P. 199 148 (1908); Frdl. 9, 975; C. 1908, II 121.

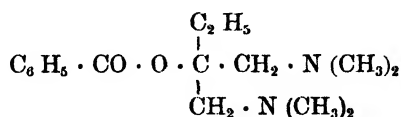
⁵⁷) D.R.P. 169 787 (1906); Frdl. 8, 1012; C. 1906, I 1682.

Im Stovain sind die für die lokalanästhetische Wirkung wichtigen Gruppen, nämlich die Benzoyl- und die tertiäre Amino-Gruppe nahe beisammen, ohne daß viel Ballast im Molekül vorhanden ist. Wahrscheinlich ist es nicht besonders günstig, daß die Aminogruppe in β -Stellung zu dem benzoylierten Hydroxyl steht; denn die Salze der β -Amino-alkohole reagieren lackmus-sauer, während die Alkohole, bei denen zwischen der Amino- und der Hydroxyl-Gruppe eine längere Kohlenstoffkette steht⁵⁸⁾, neutral reagieren. Das dem Stovain entsprechende γ -Derivat ist leider viel schwerer zugänglich.

Im übrigen hat sich bei den Untersuchungen über das Stovain gezeigt, daß Derivate von tertiären Alkoholen zugleich giftiger und wirksamer als die der sekundären sind. Das Stovain selbst ist stark und andauernd wirksam und wenig giftig. Seine Salze sind leicht löslich, auch sind die Lösungen kochbeständig.

A l y p i n.

Zur Zeit der Stovain-Entdeckung wurde noch ein anderes Lokalanästheticum, das „Alypin“, eingeführt, das sich vom Stovain nur durch das Vorhandensein einer zweiten Dimethylaminogruppe unterscheidet.



Zu seiner Synthese geht man vom symmetrischen Dichloraceton, $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$, aus. Die weitere Synthese verläuft der des Stovains ganz entsprechend⁵⁹⁾. Das symmetrische Dichlor-aceton erhält man am besten durch Oxydation von Dichlorhydrin mit Chrom-Schwefelsäure⁶⁰⁾. Das Alypin ist nur halb so giftig wie das Cocain und reagiert neutral, was einen Vorteil gegenüber dem Stovain darstellt. Es bewirkt keine Pupillenerweiterungen, ruft aber manchmal ausgesprochene Reizwirkungen hervor⁶¹⁾ und hat sich im ganzen nicht so bewährt, wie man hoffte.

⁵⁸⁾ E. F o u r n e a u, übers. v. M. T e n n e n b a u m: Heilmittel der organischen Chemie und ihre Herstellung, S. 80.

⁵⁹⁾ D.R.P. 168 941 (1906); Frdl. 8, 1043; C. 1906, I 1471.

D.R.P. 173 610 (1906); Frdl. 8, 1044; C. 1906, II 932.

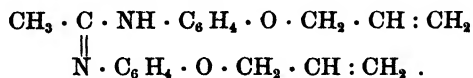
D.R.P. 173 631 (1906); Frdl. 8, 1027; C. 1906, II 933.

⁶⁰⁾ Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 2 (1925); 13.

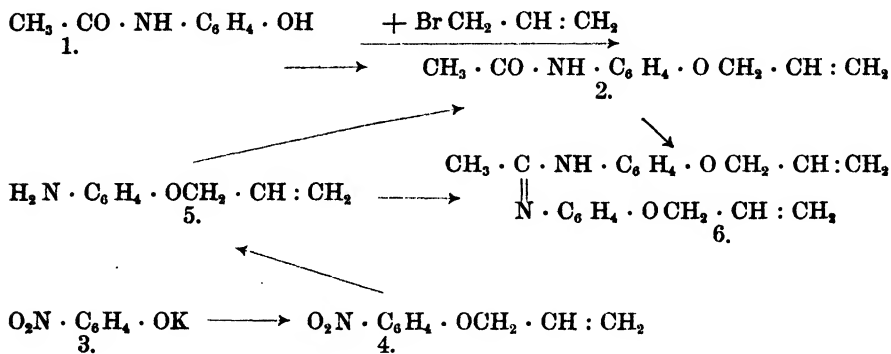
⁶¹⁾ H. B r a u n, Dtsch. med. Wchschr. 1905, 1169.

Diocain.

Ein drittes, ähnliches Präparat ist erst jetzt nach dem Weltkriege eingeführt worden, das „Diocain“:



Obgleich es besser als das Holocain sein soll, scheint es gegenüber den anderen älteren Lokalanästhetica keine besonderen Vorzüge zu besitzen. Acetamino-phenol (1) ergibt mit dem aus Glycerin über den Allylkalkohol⁶³⁾ leicht darstellbaren Allylbromid⁶⁴⁾ mit alkoholischer Kalilauge in der Wärme p-Acetamino-allyl-phenoläther (2)⁶⁵⁾. Zu dessen Gewinnung kann auch zunächst p-Nitro-phenolkalium (3) mit Allylbromid umgesetzt, die Nitroverbindung (4) reduziert und das Anilin-Derivat (5) acetyliert (2) werden. Der p-Amino-allyl-phenoläther (5) wird dann mit dem p-Acetyl-amino-allyl-phenoläther (2) in Benzol mit Phosphorhalogeniden kondensiert, wobei ein Amidin-Derivat, eben das Diocain, entsteht⁶⁶⁾.



2. Chinolinäther.

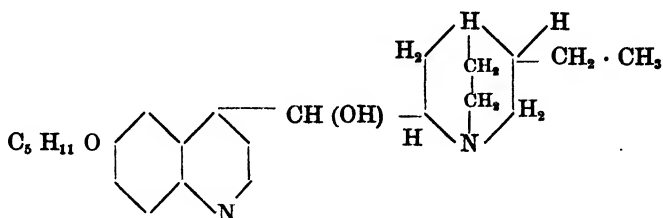
Daß die anästhesierende Wirkung nicht nur den p-Amino-phenol-äthern, sondern auch in hohem Grade den Äthern des Chinolins innewohnt, weiß man schon lange. Hat doch eins der wichtigsten Alkaloide, das Chinin, in konzentrierten Lösungen eine stark anästhesierende Wirkung. In Amerika wird besonders „Eucupin“ als Lokal-

⁶³⁾ Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 1 (1921), 15.

⁶⁴⁾ Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 1 (1921), 3.

⁶⁵⁾ D.R.P. 332 204 (1920); Frdl. 13, 814; C. 1921, II 648.

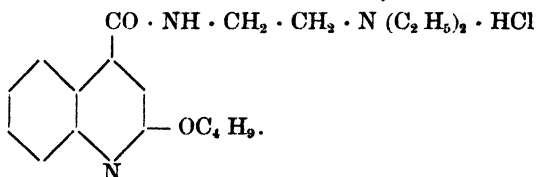
⁶⁶⁾ Schw.P. 91 728; C. 1922, II 699.



anästheticum benutzt⁸⁷⁾. Es ist ein Isoamyläther des Chinins, bei dem die Doppelbindung des Vinyl-Restes hydriert ist. In seiner lokal-anästhetischen Wirkung ist es dem Chinin ungefähr zwanzigfach überlegen. Bei den Chemotherapeutics (S. 174) wird über das Chinin und die Cupreine noch näher zu sprechen sein.

Percain.

Die Beobachtung, daß die Chinolinäther auch zu anästhesieren vermögen, hat in Verbindung mit den Erfahrungen in der Novocain-Reihe sichtlich dazu beigetragen, daß zu den vielen und schon sehr guten Lokalanästheticis in letzter Zeit eins hinzugekommen ist, dem die zehnfache Wirksamkeit des Cocains zukommt, das „Percain“⁸⁸⁾:



Auch ihm fehlt zwar die gefäßzusammenziehende Wirkung, aber man kann es ohne Gefahr mit Adrenalin kombinieren. Seiner Alkali-Empfindlichkeit läßt sich durch entsprechende Herstellung und Aufbewahrung der Lösung entgegenwirken.

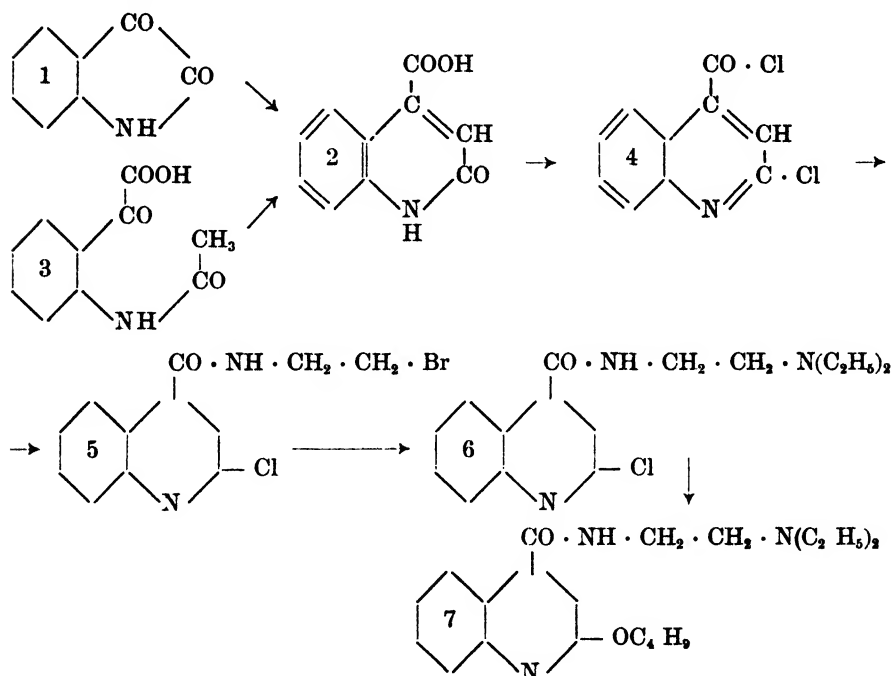
Das Percain ist das salzsaure Salz des α -Butoxy-cinchoninsäure-diäthyl-äthylendiamins. Zu diesem Stoffe kommt man vom Isatin ausgehend auf folgende Weise: Isatin (1, S. 104) (s. S. 79 und Tafel 6) wird entweder mit Malonsäure und geschmolzenem Natriumacetat in die 2-Chinolon-4-carbonsäure (2) verwandelt, oder man kann auch das Acetyl-isatin (3) in diese Chinolon-carbonsäure (2) überführen⁸⁹⁾. Durch Chlorieren mit Phosphorpentachlorid erhält man das Cinchoninsäure-chlorid (4). Wahrscheinlich wird dieses

⁸⁷⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 615.

⁸⁸⁾ R. Höfer, A. Christ, F. Ullmann, C. 1929, II 1816.

⁸⁹⁾ I. A. Aeschlimann, Journ. chem. Soc. London 1926, 2906; C. 1927, I 607.

mit Brom-äthylamin in das substituierte Amid (5) verwandelt, das mit Diäthylamin dann das Diäthylamino-äthylen-amid der 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure ergibt. Durch Erhitzen mit Natriumbutylat in Butanol (Tafel 1, 22) läßt sich in ihm sehr glatt das Chlor gegen die Butoxygruppe austauschen, wodurch man Percain (7) erhält⁷⁰⁾.



Es ist besonders interessant, daß nur die Chinolinäther, die in der Alkoxy-Gruppe einen Rest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen enthalten, so außerordentlich große anästhesierende Wirkung besitzen. Das entspricht den Erfahrungen aus der Chinin-Reihe, wo auch das Eucupin, also der Stoff, der einen Rest mit fünf Kohlenstoffatomen enthält, der wirksamste ist.

Mit diesem Chinolinäther, dem Percain, eröffnen sich für die weitere Synthese von lokalanästhetisch wirksamen Mitteln noch vielerlei neue Aussichten. Z. B. wurde die Konstitution dieser Chinolinäther der des Novocains angeglichen; man stellte Stoffe her, in denen die Diäthylamino-äthanol-Gruppe des Percains nicht amid-

⁷⁰⁾ E.P. 270 339 (1929); C. 1929, I 2922.

E.P. 310 074 (1929); C. 1929, II 1035.

artig, sondern esterartig an die Chinolin-carbonsäure gebunden ist⁷¹⁾. Über die pharmakologische Bedeutung dieser im Anschlusse an das Percain neuerdings synthetisierten Substanzen läßt sich noch nichts Abschließendes sagen.

V. Sympathomimetica.

Die beiden großen Nervensysteme, das des Sympathicus und das parasympathische, in dem der Vagusnerv die Hauptbedeutung hat, sind für die Erregung der verschiedenen Körperorgane ausschlaggebend. Während der Sympathicus unter anderem die Verengung der Blutgefäße und dadurch eine Blutdruckerhöhung im arteriellen System bewirkt, werden die Blutgefäße unter dem Einflusse des Vagusnervs erweitert. Umgekehrt wird über den Einfluß des Sympathicus die Peristaltik des Darms aufgehalten, die vom Vagus innerviert wird, usw. Diese beiden Hauptnervensysteme sind also sozusagen gegeneinander geschaltet.

Seit ungefähr 20 Jahren faßt man die Arzneimittel, die den Sympathicus anregen, unter dem Namen „Sympathomimetica“ zusammen¹⁾. Sie sind deshalb besonders wertvoll, weil sie infolge ihrer Wirkung auf den Sympathicus die gesamte glatte Muskulatur beeinflussen, so daß sie z. B. auch die Uteruskontraktionen erhöhen. Weiterhin ist ihre verengende Wirkung auf die Blutgefäße wichtig, so daß man sie bei inneren und äußeren Blutungen anwendet; als Zusatz gibt man Sympathomimetica gleichzeitig mit den lokalanästhetisch wirksamen Substanzen, die keine gefäßverengende Wirkung haben, um das Lokalanästheticum an der gewünschten Stelle möglichst lange festzuhalten (s. S. 84 u. 103). Da der Sympathicus eine Druckerhöhung im arteriellen System bewirkt, ist die Verabreichung von sympathomimetisch wirksamen Stoffen bei einem Nachlassen des Blutdruckes angezeigt; da er auch die Bronchien innerviert, sind z. B. bei Asthma, wo die Bronchien sich in unnatürlicher Weise verengt haben, solche Substanzen, die den Sympathicus anregen, am Platze.

Die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung lassen sich, wie im vorigen Abschnitt gezeigt

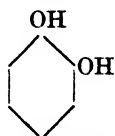
⁷¹⁾ E.P. 294 118 (1928); C. 1930, I 834.

Schw.P. 134 888 und 134 867 (1929); C. 1930, I 2632.

¹⁾ G. Barger u. H. H. Dale, Journ. Physiol. 41, 19 (1911); C. 1911, I 28.

wurde, bei den Lokalanästheticis sehr deutlich erkennen; aber noch schärfer, beinahe mit mathematischer Genauigkeit treten sie bei den Sympathomimeticis zutage. Alle Stoffe mit sympathomimetischer Wirkung sind substituierte Aryl-äthylamine. Die einfachste Substanz der Reihe läge also in Phenyl-äthylamin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, vor. Es ist unbedingt nötig, daß die Amino-Gruppe und der Benzolring an je ein verschiedenes Kohlenstoffatom gebunden sind. Substanzen mit nur einem, drei oder mehreren Kohlenstoffatomen in dieser verbindenden Kette sind viel weniger brauchbar oder ganz wirkungslos.

Statt der Aryl-äthylamine zeigen weiterhin Aryl-äthanolamine, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, bei denen also das dem Benzolkern benachbarte Kohlenstoffatom noch eine alkoholische Hydroxylgruppe enthält, ähnliche Wirksamkeit. Diese alkoholische Hydroxylgruppe in der Seitenkette steigert in manchen Fällen die Wirkung, so z. B. im Adrenalin. Im allgemeinen aber sind die Phenyl-



äthylamine von der gleichen Wirksamkeit wie die entsprechenden Phenyl-äthanolamine. Durch den Eintritt von Hydroxylgruppen in die Seitenkette werden die Äthanolamine optisch aktive Stoffe und die optischen Isomeren sind in ihrer Wirkung sehr oft verschieden, wie man es ja auch beim Adrenalin beobachtet. An die Stelle sekundärer Alkoholgruppen können schließlich noch Ketogruppen treten. Diese Ketone sind allerdings nicht so wirksam wie die Phenyl-äthylamine, bzw. die Phenyl-äthanolamine; da die Ketone aber nicht so zersetzlich wie die letzteren sind, werden sie doch mitunter verwandt.

In den Aryl-äthylaminen kann die primäre Aminogruppe ohne Verlust der Wirksamkeit durch eine sekundäre oder tertiäre ersetzt werden. Während aber das p-Oxy-phenyl-äthylamin oder „Tyramin“, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, sehr wirksam ist, wirkt das entsprechende tertiäre Amin mit einer endständigen Dimethylamino-Gruppe, das „Hordenin“, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, erheblich schwächer. Bei allen untersuchten Stoffen hat es sich immer wieder herausgestellt, daß die Präparate mit der primären Amino-Gruppe die stärkste, die mit der sekundären eine schwächere und die tertiären Amine die schwächste Wirkung zeigen. Bei ihnen findet man eine deutlich andere Wirkung, die sich der des Nikotins nähert. Am Benzol-

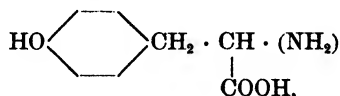
kerne sind bei den sympathomimetisch wirksamen Phenyl-äthyl- und äthanol-aminen häufig noch Hydroxylgruppen vorhanden, deren Stellung für die Wirksamkeit ausschlaggebende Bedeutung besitzt. Während m- und p-ständiges Hydroxyl die Wirkung erhöht, wird sie durch o-ständiges herabgesetzt.

Aus diesen Tatsachen ergibt sich für die Betrachtung der Synthesen die Einteilung, zunächst die wichtigsten Aryl-äthylamine, Tyramin, Hordenin, Epinin und Histamin, zu behandeln und daran die Synthese der Aryl-äthanolamine, Adrenalin, bzw. Suprarenin, Synephrin und Ephedrin bzw. Ephetonin, anzuschließen. In einem dritten Abschnitte sollen noch die Arzneimittel der synthetisch wichtigen Isochinoline, Hydrastinin und Kotarnin, behandelt werden. Es sind die Substanzen, die vor allen Dingen gegen Uterusblutungen Verwendung finden, und deren Darstellung aus den Aryl-äthylaminen sich an diese zwanglos anschließt.

A. Äthylamine.

Tyramin.

Das schon oben erwähnte p-Oxy-phenyl-äthylamin oder „Tyramin“, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, gehört zu den biogenen Aminen. Seine Muttersubstanz ist das „Tyrosin“,



das man durch Hydrolyse von Seidenabfällen leicht herstellen kann²⁾. Infolgedessen ist Tyramin durch Decarboxylierung des Tyrosins am billigsten zu bereiten. Da das Tyrosin erst bei 280—290° Kohlensäure abspaltet, aber bei dieser Temperatur beim direkten Erhitzen zerstört wird, so hat man lange nach einem guten Wärmeträger gesucht. Im Gemische mit Diphenyl-methan³⁾), Chinolin⁴⁾, Diphenyl-amin⁵⁾)

²⁾ E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, Ztschr. physiol. Chem. 48, 528 (1906); C. 1906, II 1274.

Aloy u. Ch. Rabaut, Bull. Soc. Chim. France [4] 3, 391 (1908); C. 1908, I 1691.

³⁾ F. Graziani, Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [5] 24, 822 und 936 (1915); C. 1915, II 461 und C. 1916, I 923. — Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [5], 25, I 509 (1916); C. 1916, II 226.

⁴⁾ D.R.P. 389 881 (1923); Frdl. 14, 1456; C. 1924, II 888.

⁵⁾ T. B. Johnson u. P. G. Daschavsky, Journ. biol. Chemistry 62, 725 (1925); C. 1925, II 1054.

oder am besten mit Fluoren⁶⁾ läßt sich Tyrosin in fast quantitativer Ausbeute in Tyramin überführen.

Hordenin.

Aus dem so gewonnenen Tyramin kann man auch „Hordenin“, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, gewinnen; man kocht dazu Tyramin mit Methyljodid und Natriumalkoholat in Alkohol bis zur neutralen Reaktion. Das so erhaltene quaternäre Jodmethylat, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{J}$, läßt sich mit Bleichlorid in das entsprechende Chlormethylat verwandeln; bei der Destillation im Vakuum spaltet dieses Salz Methylchlorid ab, und man erhält Hordenin⁷⁾, das allerdings wohl wegen der hohen Herstellungskosten augenblicklich nicht mehr dargestellt wird.

Tenosin.

Auch das Tyramin ist nur in Mischung mit Histamin, das später (s. S. 115) noch zu besprechen ist, also „Tenosin“ im Handel. Es wird im wesentlichen in der Gynäkologie bei Wehenschwäche angewandt. Obgleich das Tyramin und das Hordenin bisher noch nach keinem rein synthetischen Verfahren technisch gewonnen werden, hat es nicht an Versuchen gefehlt, solche Phenyl-äthylamine ebenso wie die Phenyl-äthanolamine synthetisch herzustellen. Rein theoretisch gelangt man im wesentlichen auf 5 Wegen zu den Aryl-äthylaminen.

Auf der Tafel 11 ist allerdings nur die Herstellung des Phenyl-äthylamins geschildert. Will man Tyramin bzw. Hordenin synthetisieren, dann entsteht eine neue Schwierigkeit. Man kann nämlich nicht etwa von den entsprechenden Ausgangsstoffen ausgehen, die nur noch in p-Stellung ein phenolisches Hydroxyl enthalten. Auch Acetoxy-Gruppen in p-Stellung sind für die weiteren Umsetzungen hinderlich. Deshalb ist die Verwendung von Alkoxy-Derivaten nötig, deren Alkyl dann im Verlaufe der Synthese an geeigneter Stelle abgespalten werden muß; für die Tyramin- bzw. Hordenin-Synthese verwendet man also statt Benzol Anisol, statt Toluol p-Methoxy-toluol und statt Benzaldehyd Anisaldehyd. Abgesehen von dieser Schwierigkeit bei der Tyramin-Synthese läßt sich die Äthylamin-Gruppe auf dem ersten der vier angegebenen Wege aber überhaupt nur sehr schwer in den Benzolring einführen.

⁶⁾ E. Waser, *Helv. chim. Acta* 8, 758 (1925); C. 1926, I 1400.

⁷⁾ D.R.P. 233 069 (1911); *Frdl.* 10, 1229; C. 1911, I 1263.

Benzol (1) in Brombenzol (2) zu verwandeln und daraus die Grignard-Verbindung (3) herzustellen, gelingt äußerst leicht. Auch die Umsetzung mit Äthylen-chlorhydrin⁸⁾ oder Äthylen-oxyd⁹⁾ zum Phenyl-äthylalkohol (4) bietet noch keine ernsteren Schwierigkeiten. Das p-Brom-anisol läßt sich schon schwerer grignardieren, und aus 4-Brom-veratrol erhält man überhaupt keine Grignard-Verbindung mehr¹⁰⁾. Bei substituierten Phenyl-äthylalkoholen tritt außerdem bei dem Versuche, sie in die entsprechenden Bromide zu verwandeln, leicht Kernsubstitution ein. p-Methoxy-phenyl-äthylalkohol bildet allerdings eine Ausnahme, indem er nur ω -Halogenid ergibt¹¹⁾. Phenyl-äthylbromid (5) bzw. seine Substitutionsprodukte kann man mit Phtalimidkalium oder besser mit Phtalimid und Kaliumcarbonat¹²⁾ in die Phtalimid-Verbindung (6) verwandeln, aber die Spaltung ergibt auch in dieser Stufe der Reaktion schlechte Ausbeute an Amin. Vor kurzem wurde gefunden, daß sich Phenyl-magnesiumbromid und p-Methoxy-phenyl-magnesiumbromid in Pyridin mit β -Amino-äthylbromid oder β -Methylamino-äthylchlorid zu den entsprechenden Aryl-äthylaminen umsetzen lassen, so daß man leichter über die Grignard-Verbindungen zu den einfacheren Aryl-äthylaminen gelangen könnte¹³⁾.

Aus dem Phenyl-äthylhalogenid (5) versuchte man auch erst mit Dimethylamin das Phenyl-äthyl-dimethylamin herzustellen, dieses dann in p-Stellung zu nitrieren, nach Reduktion der Nitrogruppe die p-Amino-Verbindung zu diazotieren und zu verkochen, um so Hordenin zu erhalten. Doch diese Synthese ist äußerst unwirtschaftlich¹⁴⁾.

Als zweiter Weg wäre die Einführung des Äthylamin-Restes in den Benzolkern oder, was für die Tyramin- bzw. Hordenin-Synthese nur in Frage kommt, in die Phenol-äther mit Hilfe der Friedel-Craftschen Reaktion ($1 \rightarrow 8 \rightarrow 9 \rightarrow 7$) möglich. Man hat so versucht, vom Anisol über das p-Methoxy-chlor-acetophenon durch Einführung der Dimethylamino-Gruppe an Stelle des Chlors und durch Reduktion der Ketogruppe nach Spaltung der Methoxygruppe zum Hordenin zu

⁸⁾ D.R.P. 164 883 (1905); Frdl. 8, 1265; C. 1905, II 1751.

⁹⁾ A.P. 1 591 125 (1926); C. 1926, II 1584.

¹⁰⁾ E. Späth u. Ph. Sobel, Monatsh. Chem. 41, 79 (1920); C. 1920, III 770.

¹¹⁾ D.R.P. 234 795 (1911); Frdl. 10, 1232; C. 1911, I 1769.

¹²⁾ H. R. Ing u. R. H. F. Manske, Journ. chem. Soc. London 1926, 2348; C. 1926, II 2968.

¹³⁾ D.R.P. 501 607 (1930); C. 1930, II 2052. Siehe auch K. H. Slotta u. H. Heller, B. 63, 3029 (1930); C. 1931, I, 262.

¹⁴⁾ G. Barger, Journ. chem. Soc. London 95, 2193 (1909); C. 1910, I 660.

gelangen. Die Reduktion der Ketogruppe mit konz. Jodwasserstoffsäure bei 125° unter Druck ergibt jedoch höchstens 10% der theoretischen Ausbeute¹⁵). Auch die erste Umsetzung auf diesem Wege ist verlustreich, da neben p-Methoxy- auch o-Methoxy-chlor-acetophenon entsteht¹⁶).

Auf dem dritten Wege konnten Tyramin und Hordenin ebenfalls gewonnen werden. Man hat entweder erst Phenyl-äthylamin hergestellt und dann benzoiliert, um eine p-ständige Nitrogruppe einführen zu können, die über die Aminogruppe in das Hydroxyl verwandelt werden kann¹⁷); oder die Einführung der Hydroxylgruppe wurde vor der Reduktion der Nitril- zur Aminogruppe durchgeführt¹⁸). Die Darstellung von Phenyl-äthylamin aus Toluol (10) über das Benzyl-bromid (11) und -cyanid (12) verläuft befriedigend; besonders bei substituierten Derivaten ist es aber nicht möglich, das Nitril in guter Ausbeute zum Amin (7) zu reduzieren. Am besten läßt sich diese Reduktion noch mit Natrium in Alkohol¹⁹) oder mit katalytisch erregtem Wasserstoff in Tetralin²⁰) durchführen.

Für die Herstellung des Hordenins ist weiterhin versucht worden, p-Nitro-benzyl-cyanid erst zu verseifen und dann die p-Nitro-phenyl-essigsäure, $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot COOH$, über ihr Chlorid, $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot Cl$ in das Dimethyl-amid, $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot N(CH_3)_2$, zu verwandeln; ersetzt man den Sauerstoff der Säure nun mit Hilfe von Phosphor-pentasulfid und Kaliumsulfid durch Schwefel und reduziert dann das Thiamid, $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CS \cdot N(CH_3)_2$, elektrolytisch, so entsteht p-Amino-phenyl-äthyl-dimethylamin in guter Ausbeute; nach Diazotieren und Verkochen des Amins erhält man Hordenin²¹).

Geht man von den Aldehyden (13) aus, also im Falle der Tyramin-Synthese vom Anisaldehyd, so führen zwei Wege zu den Aryl-äthylaminen. Einmal kann man Nitromethan (14) anlagern und durch Re-

¹⁵) D.R.P. 248 385 (1912); Frdl. 11, 1009; C. 1912, II 300.

¹⁶) H. Jörlander, B. 50, 417 (1917); C. 1917, I 759.

¹⁷) G. Barger u. S. St. Walpole, Journ. chem. Soc. London 95, 1720 (1909); C. 1910, I 170.

¹⁸) R. Pschorr, O. Wolfes u. W. Buckow, B. 33, 171 (1900); C. 1900, I 469.

G. Barger, Journ. chem. Soc. London 95, 1123 (1909); C. 1909, II 834.

¹⁹) T. B. Johnson u. H. H. Guest, Amer. Chem. Journ. 42, 340 (1909); C. 1910, I 169.

²⁰) J. v. Braun, G. Blessing u. F. Zobel, B. 56, 1988 (1923); C. 1923, III 1471.

²¹) K. Kindler, A. 431, 226 (1923); C. 1923, III 232.

duktion über das Oxim (15) das Aryl-äthylamin (7) gewinnen. Die Reduktion der ω -Nitrostyrole (14) zu den Oximen (15) hat man mit Zink in Eisessig oder Aluminium-amalgam durchgeführt. Die Ausbeuten sind aber nicht sehr befriedigend, und die Reduktion zu den Aminen, die mit Natriumamalgam in alkoholischer, essigsaurer Lösung möglich ist, verläuft noch ungünstiger²²⁾.

Der bei weitem beste Weg, zu Aryl-äthylaminen zu gelangen, führt über die P e r k i n s c h e Synthese²³⁾. Aus den Aldehyden gewinnt man die entsprechende Zimtsäure in besser Ausbeute, wenn man sie in Pyridin-Lösung mit Malonsäure unter dem katalytischen Einfluß von Piperidin kondensiert²⁴⁾. Auch die Reduktion der substituierten Zimtsäuren mit Natriumamalgam bietet keine Schwierigkeit (17), ebensowenig die Verwandlung der Säuren in das Chlorid (18) und das Amid (19). Ebenso läßt sich der H o f m a n n s c h e Abbau des Amides mit Hypohalogenit und Lauge nicht nur beim Phenyl-propion-säureamid selbst, sondern auch bei p-Alkoxy-phenyl-propion-säureamiden in guter Ausbeute durchführen²⁵⁾. Auf diesem Wege erhält man natürlich nach Abspaltung des Methoxyls nur das Tyramin. Aber schon oben wurde gezeigt, daß sich dieses in Hordenin überführen läßt.

Für die Synthese von Tyramin und Hordenin sind noch viele Wege angegeben worden, die sich aber mehr oder weniger auf die fünf angeführten zurückführen lassen und die bestenfalls nur ein rein theoretisches Interesse beanspruchen können.

Eingeschoben: Thyroxin.

T h y r o x i n .

An dieser Stelle, an der das Tyramin, ein naher Verwandter des Tyrosins, besprochen wurde, soll ein anderer Naturstoff mit erwähnt werden, dessen Synthese in den letzten Jahren gelang. Das „T h y r o x i n“ ist ein Tyrosin, das neben 4 Jodatomen noch einen ätherartig gebundenen Phenolrest enthält (s. Tafel 12,13) und das in der Schilddrüse aufgefunden wurde. Ebenso wie das Adrenalin gehört es zu

²²⁾ K. W. Rosenmund, B. 42, 4778 (1909); C. 1910, I 524.

D.R.P. 230 043 (1910); Frdl. 10, 1228; C. 1911, I 360.

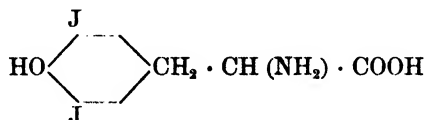
s. auch: E. Späth, Monatsh. Chem. 40, 144 (1919); C. 1919, III 434.

²³⁾ s. auch: K. H. Slotta u. H. Heller, B. 63, 3029 (1930); C. 1931, I 262.

²⁴⁾ z. B. S. N. Chakravarti, R. D. Haworth u. W. H. Perkin jr., Journ. chem. Soc. London, 1927, 2269; C. 1928, I 354.

²⁵⁾ D.R.P. 233 551 (1911); Frdl. 10, 1231; C. 1911, I 1334.

den Hormonen, jenen Stoffen, die nur in äußerst geringer Menge in den endokrinen Drüsen erzeugt werden, die aber für die Aufrechterhaltung des normalen Gesundheitszustandes von ausschlaggebender Bedeutung sind²⁶). Bei fehlendem Schilddrüsenhormon zeigen sich Kretinismus und ähnliche Erkrankungen; bei zu starker Zufuhr treten die bekannten Erscheinungen der Basedowschen Krankheit zutage. Das Thyroxin ist vielleicht nicht das einzige Hormon der Schilddrüse, jedenfalls aber besitzt es außerordentlich große hormonale Wirksamkeit. Das gesamte in der Schilddrüse vorhandene Jod ist wahrscheinlich nur im Thyroxin und als 3,5-Dijod-tyrosin,



gebunden²⁷).

Die Synthese des Thyroxins (Tafel 12), die seit einiger Zeit bereits technisch durchgeführt wird, wurde von H a r i n g t o n ausgearbeitet²⁸). Das Ausgangsmaterial bildet p-Nitranilin (1), das nach bekanntem Verfahren²⁹) zunächst mit Chlorjod in Eisessig in das 2,6-Dijod-4-nitranilin (2) und weiterhin durch Diazotieren und Verkothen mit Kaliumjodid in das 1, 2, 3-Trijod-5-nitrobenzol (3) verwandelt wird. Dieser Stoff ergibt mit dem Hydrochinon-monomethyl-äther (4) in Methyl-äthyl-keton in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupferbronze 3, 5-Dijod-4-[4'-Methoxy-phenoxy]-nitrobenzol (5), das in Essigsäure mit Zinn(2)-chlorid und gasförmiger Salzsäure zu dem Amin (6) reduziert wird. Um die Amino- in die Aldehyd-Gruppe zu verwandeln, hat sich ein erst in den letzten Jahren aufgefundenes Verfahren bewährt³⁰): Aus dem in Essigsäure mit Amylnitrit diazo-

²⁶) K. H. Slotta, Ztschr. angew. Chemie **40**, 1465 (1927); C. **1928**, I 379.

²⁷) Ch. R. H a r i n g t o n, Biochemical Journ. **23**, 373 (1929); C. **1930**, I 542.

²⁸) Ch. R. H a r i n g t o n, Biochemical Journ. **20**, 293 u. 300 (1926). C. **1926**, II 244 u. 245.

Ch. R. H a r i n g t o n u. G. B a r g e r, Biochemical Journ. **21**, 169 (1927); C. **1927**, II 2666.

Ch. R. H a r i n g t o n u. W. M c. C a r t n e y, Biochemical Journ. **21**, 852; C. **1927**, II 2667.

E. A b d e r h a l d e n u. E. R o ß n e r, Ztschr. physiol. Chem. **169**, 233 (1927); C. **1929**, II 2668.

²⁹) C. W i l l g e r o d t u. E. A r n o l d, B. **34**, 3344 u. 3347 (1901); C. **1901**, II 1206.

³⁰) H. S t e p h e n, Journ. chem. Soc. London **127**, 1874 (1925); C. **1926**, II 651.

tierten Anilin-Derivat (6) erhält man nach Sandmeyer mit Kupfer(1)-cyanid das Benzonitril (7)³¹⁾. Dieses läßt sich mit einer Lösung von Zinn(2)-chlorid in Chloroform durch Zugabe von mit Salzsäure gesättigtem Äther zum Aldehyd (8) reduzieren. Aus dem Aldehyd (8) kann man nach der Erlenmeyerschen Aminosäure-Synthese mit Hippursäure (9) in Essigsäure-anhydrid mit Natriumacetat das Azlacton (10) gewinnen. Wird dieses in 70-proz. Alkohol, der 1% Natriumhydroxyd enthält, erwärmt, so bekommt man die benzoylierte, ungesättigte Aminosäure (11). Die Reduktion mit Natriumamalgam wurde früher auf anderem Wege versucht. Aber es zeigte sich, daß sich die Abspaltung der Benzoyl- und der Methyl-Gruppen gleichzeitig mit der Hydrierung der Doppelbindung durchführen läßt, wenn man die Substanz mit der zehnfachen Menge konstant siedender Jodwasserstoffsäure, die mit Essigsäure-anhydrid verdünnt ist, und rotem Phosphor kocht. In über 80% Ausbeute entsteht dabei die gesättigte Aminosäure (12). Durch Behandeln dieser Dijod-aminosäure in konz. Ammoniak mit Jod-Jodkalium-Lösung lassen sich die noch fehlenden zwei Jodatome in den zweiten Benzolkern einführen. Auf diese Weise ist die β -3,5-Dijod-4[3',5'-dijod-4'-oxy-phenoxy]-phenyl- α -amino-propionsäure, das Thyroxin (13), fertiggestellt.

Thyroxin ist hundertmal so wirksam wie die getrockneten Schilddrüsenpräparate, die man bisher verwandte. Infolgedessen gibt man es bei Unterfunktion der Schilddrüse nur milligrammweise. Durch die Zufuhr von Thyroxin wird der Grundumsatz, d. h. also der Oxydationsvorgang im Körper bedeutend gesteigert, so daß man es auch zur Bekämpfung der endokrinen Fettsucht verwendet. Unter Umständen kann hierbei allerdings bei Überdosierung das Herz so stark überlastet werden, daß die Anwendung gefährlich wird.

Übrigens ist man trotz der Isolierung des Hormons aus der Schilddrüse und seiner synthetischen Herstellung noch keineswegs vollkommen von der Anwendung der Präparate abgekommen, die wie z. B. das „Elityran“, aus getrockneter Schilddrüse gewonnen werden. Es scheint nämlich, als ob das Thyroxin nicht die Gesamtwirkung dieser innersekretorischen Drüse zu entfalten vermag.

Epinin.

Nach dieser Abschweifung sollen noch einige technisch hergestellte Aryl-äthylamine genannt werden, vor allem das in England

³¹⁾ s. auch D.R.P. 467 639 (1928); C. 1929, I 3144.

und Amerika viel benutzte „Epinin“ (s. Tafel 13, 7). Seine Total-synthese wäre aus dem im Nelkenöl reichlich vorhandenen Eugenol (1) möglich. Das dafür vorgeschlagene Verfahren entspricht ungefähr dem vierten der auf Tafel 11 besprochenen Hauptwege³²⁾. Man könnte danach im Eugenol (1) zuerst die noch freie Hydroxylgruppe methylieren (2), das Methylierungsprodukt mit Ozon zum Homoveratrum-aldehyd (3) oxydieren und aus ihm mit Hydroxylamin das Oxim (4)³³⁾ herstellen. Die Synthese wäre bis dahin brauchbar, aber die Reduktion des Oxims zum Äthylamin (5) wäre zu verlustreich, und auch die Monomethylierung am Stickstoff (6) würde große Schwierigkeiten bereiten. Die Abspaltung der beiden Methyle aus den Äther-Gruppen mit Salzsäure (7) unter Druck wäre dann wieder glatt durchführbar.

Technisch wird das Epinin nur durch Aufspaltung der Alkaloide Laudanosin und Papaverin gewonnen; diese beiden fallen bei der Morphin-Gewinnung als Nebenprodukte an. Das Laudanosin (8) läßt sich mit Braunstein und Schwefelsäure oxydierend spalten, wobei Veratrum-aldehyd (9) und 6, 7-Dimethoxy-2-methyl-3, 4-dihydro-isochinolinium-hydroxyd (10) entstehen³⁴⁾. Durch Stehenlassen des Chlo-rides dieses Isochinolin-Derivates (11) mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung bekommt man sein Oxydationsprodukt, das in Stellung 1 eine Ketogruppe (12) enthält. Das Keton geht mit konz. Salzsäure bei 3stündigem Erhitzen auf 170—175° unter Abspaltung der beiden Methyle und Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes in Epinin (7)³⁵⁾ über.

Geht man vom Papaverin (13) aus, so muß man dieses erst zu Tetrahydro-papaverin (14) hydrieren und dessen Aminogruppe durch Benzoylierung (15) schützen, um die Spaltung in Veratrumaldehyd (9) und 6, 7-Dimethoxy-3, 4-dihydro-isochinolin (16) mit Braunstein und Schwefelsäure vornehmen zu können. Durch Anlagerung von Methylchlorid entsteht dann 6, 7-Dimethoxy-2-methyl-3, 4-dihydro-isochinolinium-chlorid (11)³⁶⁾, das sich in der angegebenen Weise in Epinin überführen läßt.

³²⁾ E. Fournéau, Heilmittel der org. Chemie 1927, S. 145.

³³⁾ C. Harries u. H. Adam, B. 49, 1029 (1916); C. 1916, II 12.

³⁴⁾ F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London 95, 1266 (1909); C. 1909, II 991.

³⁵⁾ F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London 97, 264 (1910); C. 1910, I 1259.

³⁶⁾ F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London 95, 1610 (1909); C. 1909, II 2178.

Histamin.

Bei der Besprechung des Tyramins wurde bereits erwähnt, daß es im Tenosin mit Histamin zusammen benutzt wird. „Histamin“ oder β -Imidazolyl-äthylamin (Tafel 14, 13) gehört streng genommen nicht zu den Sympathomimeticis. Da es aber auch im Mutterkorn vorkommt, mit den sympathomimetisch wirkenden Substanzen gemeinsam benutzt wird, und auch an einem cyclischen Kern eine Äthyl-Gruppe enthält, so soll es hier mit besprochen werden. Histamin ist zunächst synthetisch gewonnen³⁷⁾ und dann erst beim bakteriellen Abbau des Histidins, eines Eiweiß-Spaltproduktes beobachtet worden³⁸⁾. Ungefähr gleichzeitig wurde es im Mutterkorn als einer der auf die Wehentätigkeit wirksamen Bestandteile ermittelt³⁹⁾.

Die Darstellung des Histamins gelingt technisch am einfachsten durch Decarboxylierung der Aminosäure Histidin⁴⁰⁾. Histidin erhält man am besten aus den Blutkörperchen des Pferdeblutes durch Hydrolyse mit kochender, konzentrierter Salzsäure⁴¹⁾. Auch ohne Isolierung des Histidins kann man zur Histamindarstellung die histidinreichen Eiweiß-Hydrolysate des Blutes benutzen, die von Fäulnisbakterien zersetzt die Base ergeben⁴²⁾. Durch gewisse rein zu züchtende Bakterien in ganz verdünnter Histidin-Lösung läßt sich diese biochemische Synthese noch erheblich verbessern⁴³⁾.

Die beiden, allerdings nur wissenschaftlich interessanten Synthesen, die für das Histamin ausgearbeitet worden sind, gehen im wesentlichen auf die Verfahren, Glyoxalin selbst herzustellen, zurück, die schon in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts entdeckt wurden. Ebenso wie aus Glyoxal, Formaldehyd und Ammoniak Glyoxalin =

³⁷⁾ A. Windaus u. W. Vogt, B. 40, 3691 (1907); C. 1907, II 1629.

³⁸⁾ D. Ackermann, Ztschr. physiol. Chem. 65, 505 (1910); C. 1910, II 35.

³⁹⁾ F. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. 24, 163 (1910); C. 1910, II 327.
G. Barger u. H. H. Dale, Journ. chem. Soc. London 97, 2592 (1910); C. 1911, I 493.

G. Barger u. H. H. Dale, Zentralbl. f. Physiol. 24, 885 (1910); C. 1911, I 580.

⁴⁰⁾ D.R.P. 252 872 (1912); Frdl. 11, 953; C. 1912, II 1758.

D.R.P. 252 874 (1912); Frdl. 11, 955; C. 1912, II 1758.

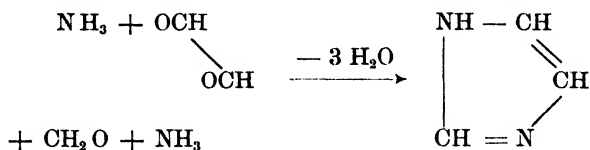
⁴¹⁾ F. Wrede: Chemische und physiologisch-chemische Übungen für Mediziner, S. Karger, Berlin, 1927, S. 209.

⁴²⁾ D.R.P. 252 873 (1912); Frdl. 11, 954; C. 1912, II 1758.

⁴³⁾ A. Berthelot u. D. M. Bertrand, Compt. rend. Acad. Sciences 154, 1643, 1826 (1912); C. 1912, II 857.

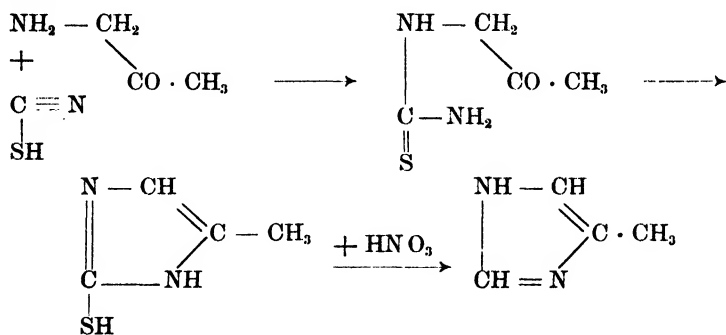
D.R.P. 256 116 (1913); Frdl. 11, 956; C. 1913, I 671.

Imidazol hergestellt werden kann⁴⁴⁾, läßt sich Histamin aus Glyoxyl-



propionsäure, Formaldehyd und Ammoniak gewinnen⁴⁵⁾ (Tafel 14). Aus Hexosen (1) oder am besten aus Kartoffelstärke⁴⁶⁾ erhält man durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure über α -Oxymethylfurfurol (2), ϵ -Oxy- α , δ -diketo-aldehyd (3) und δ -Oxy-lävulin-aldehyd (4) die Lävulinsäure (5)⁴⁷⁾. Bei der Bromierung der Lävulinsäure entsteht eine β , δ -Dibrom-lävulinsäure (6), die beim Kochen mit Wasser in Glyoxyl-propionsäure (7) übergeht⁴⁸⁾. Die β -Imidazolypropionsäure (8), die bei der Kondensation der Glyoxyl-propionsäure mit Formaldehyd und Ammoniak entsteht, wird verestert und der Ester (9) über das Hydrazid (10) in das Azid (11) verwandelt. Wenn dieses nach Curtius abgebaut, also das Urethan-Derivat (12) mit konzentrierter Salzsäure längere Zeit gekocht wird, so entsteht salzsaures Histamin (13).

Die andere für Glyoxalin-Derivate in Frage kommende Synthese, die Einwirkung von Salpetersäure auf Thiol-glyoxalinderivate nach dem Schema:



wurde auch zum Aufbau von Histamin verwandt. Hierbei ging man von Aceton-dicarbonsäure (14) aus, deren Herstellung schon auf S. 86 erwähnt worden ist. Mit salpetriger Säure ergibt sie Di-isonitroso-ace-

⁴⁴⁾ Br. Radziszewski, B. 15, 2706 (1882); C. 1883, 135.

⁴⁵⁾ A. Windaus u. W. Vogt, B. 40, 3691 (1907); C. 1907, II 1629.

⁴⁶⁾ P. Rischbieth, B. 20, 1775 (1887); C. 1887, 922.

⁴⁷⁾ R. Pummerer u. W. Gump, B. 56, 1001 (1923); C. 1923, III 214.

⁴⁸⁾ L. Wolff, A. 260, 89 (1890); C. 1890, II 991.

ton (15)⁴⁹⁾, aus dem bei der Reduktion mit Zinn(2)-chlorid und Salzsäure das 1,3-Diamino-aceton (16)⁵⁰⁾ entsteht. Beim Kochen mit Kaliumrhodanid erhält man daraus das Thiol-aminomethyl-glyoxalin (17), das mit Salpetersäure Oxymethyl-glyoxalin (18) ergibt; denn die Salpetersäure liefert z. T. salpetrige Säure, die gleichzeitig die Amino- zur Alkohol-Gruppe abbaut. Das Oxy-methyl-glyoxalin kann über das Chlorid (19) in das Cyanid (20) übergeführt werden, das bei der Reduktion mit Natriummetall in Alkohol Histamin (13) ergibt⁵¹⁾. Diese Synthese ist auch von anderer Seite nochmals durchgearbeitet worden⁵²⁾, wobei ebenfalls für die späteren Stufen gute Ausbeuten erzielt werden konnten. Eine technische Herstellung von Histamin auf synthetischem Wege wäre also nicht ausgeschlossen, wenn sich für die Gewinnung des 1,3-Diamino-acetons ein gangbarer Weg auffinden ließe.

Gravitol.

Bei der Betrachtung der Lokalanästhetica wurde schon darauf hingewiesen, daß in den Arzneimitteln bestimmte Gruppen häufig wiederkehren, wenn sie auch mitunter chemisch auf ganz verschiedene Weise in den einzelnen Präparaten gebunden sind. Im Percain (s. S. 103) war die Gruppe des Diäthylamino-äthyls in die Amid-Gruppe eines Säureamids eingefügt, während die gleiche Gruppe beim Novocain (s. S. 95) esterartig an eine p-Amino-benzoesäure gebunden ist. Noch anders gebunden tritt die Diäthylamino-äthylgruppe im „Gravitol“ (siehe S. 118, 4) einem neuen synthetischen, wehentreibenden Mittel, auf. Sie ist hier phenoläther-artig verknüpft; die sympathomimetische Wirkung kommt also auch Stoffen zu, in denen eine Amino-äthyl-Gruppe nicht direkt, sondern mittels einer Sauerstoffbrücke an den Benzolkern gebunden ist.

Das Gravitol enthält neben der Diäthylamino-äthyl-äther-Gruppe noch eine Methoxy- und eine Allyl-Gruppe. Welche Rolle diese beiden Substituenten für die Wirkung des Moleküls spielen, ist vorläufig nicht genauer zu sagen. Jedenfalls hat die Diäthylamino-Gruppe ausschlaggebende Bedeutung für die Wirkung des Gravitols. Da über

⁴⁹⁾ H. v. Pechmann u. K. Wehsarg, B. **19**, 2465 (1886); siehe dazu C. **1888**, 1527.

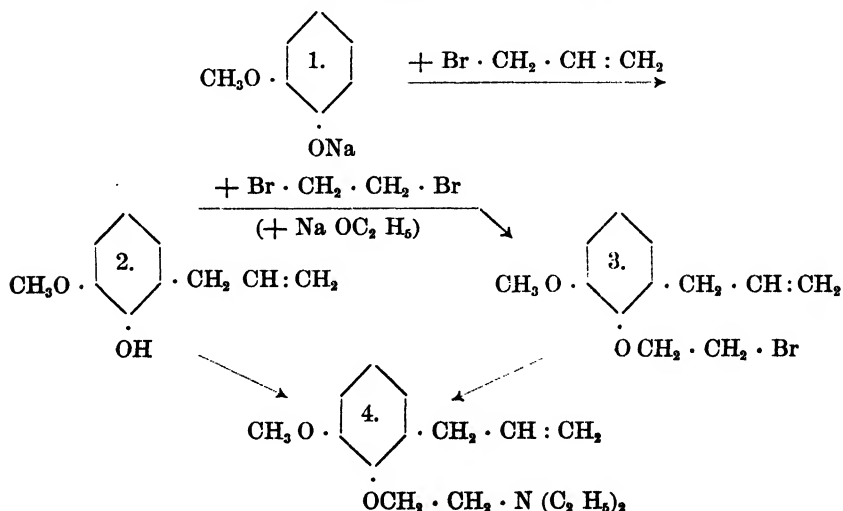
⁵⁰⁾ G. Kalischer, B. **28**, 1520 (1895); C. **1895**, II 393.

⁵¹⁾ F. L. Pymann, Journ. chem. Soc. London **99**, I 669 (1911); C. **1911**, II 30.

⁵²⁾ K. K. Koeßler u. M. T. Hanke, Journ. Amer. chem. Soc. **40**, 1716 (1918); C. **1919**, I 648.

dieses Stoffgebiet noch weiter gearbeitet wird — so hat man z. B. ein Gravitol mit einer weiteren Methoxy-Gruppe hergestellt⁵³⁾ —, kann man aus vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen vielleicht später genauere Aufschlüsse über den Einfluß der anderen Substituenten erwarten.

Zur Synthese des Gravitols geht man vom Guajakol (s. Tafel 7) aus, das bei der Umsetzung seiner Natriumverbindung (1) mit Allylbromid in nicht dissoziierenden Lösungsmitteln, wie z. B. Benzol, 6-Allyl-2-methoxy-phenol (2) ergibt. Diese Reaktion geht auf Untersuchungen über die Umsetzung von Phenolen mit Alkylhalogeniden zurück, in denen das Halogen besonders reaktionsfähig ist. Dabei wurde gefunden, daß der aliphatische Rest in o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl eintritt, wenn die Umsetzung statt in Alkohol in Benzol oder ähnlichen Lösungsmitteln vorgenommen wurde⁵⁴⁾. Wenn man nun das entstehende Phenol mit Natriumalkoholat und Äthylbromid behandelt, und dann das Reaktionsprodukt (3) unter Druck mit Diäthylamin auf 80—90° erhitzt, so entsteht Gravitol (4). Auch die direkte Umsetzung des Phenols mit Diäthylamino-äthylchlorid läßt sich durch Kochen mit Natriumalkoholat durchführen⁵⁵⁾.



⁵³⁾ Schw.P. 136 186 (1930); C. 1930, I 3723.

⁵⁴⁾ L. Claisen, A. 418, 78 (1919); C. 1919, I 1050.

L. Claisen, Ztschr. angew. Chem. 36, 478 (1923); C. 1927, I 178.
D.R.P. 412 169 (1925); C. 1925, II 94.

⁵⁵⁾ D.R.P. 433 182 (1926); C. 1926, II 2223.

B. Äthanolamine.

Die drei Phenyl-äthanolamine, die technisch synthetisch gewonnen werden, sind das Adrenalin, das Synephrin und das Ephedrin. Während das Adrenalin im Tierkörper und das Ephedrin in der Pflanze vorkommt, ist das Synephrin nur synthetisch hergestellt worden.

Adrenalin.

Es ist nicht verwunderlich, daß das Adrenalin das erste von den schon oben erwähnten Hormonen ist, dessen Konstitutionsaufklärung und Synthese glückte. Bereits 1856 wurde nämlich beobachtet, daß Nebennieren-Extrakte in neutraler, verdünnter Lösung mit Eisenchlorid eine Grünfärbung mit einem Stich ins Violette geben, die auf Zusatz von Alkali in Rot umschlägt. Auch andere Farbreaktionen wiesen darauf hin, daß in der Nebenniere ein Stoff enthalten sein müsse, der ebenso wie Brenzkatechin zwei benachbarte Hydroxylgruppen an einem Benzolkerne enthielt. 1901 gelang es einem Japaner zum ersten Male, Adrenalin aus Nebennierenextrakten mit starkem Ammoniak krystallin zu fällen⁵⁶). Die synthetische Herstellung der Racemverbindung wurde zwei Jahre später⁵⁷) von Stolz durchgeführt, und diese seine Synthese ist bis heute noch der beste Weg zur Herstellung des Adrenalins geblieben. Nach einiger Zeit lernte man auch, die beiden Komponenten des Adrenalin-Racemates mittels optisch aktiver Weinsäure zu trennen⁵⁸).

Suprarenin.

Die Synthese geht vom Brenzkatechin aus, das man z. B. aus o-Chlor-phenol (Tafel 15, 1) mit Alkali- oder Erdalkali-hydroxyd beim Erhitzen auf 190° unter Druck erhält⁵⁹). Erhitzt man Brenzkatechin (2) mit Chloracetyl-chlorid bzw. Phosphor-trichlorid und Chlor-essigsäure, so entsteht zunächst das Brenzkatechin-monochlor-acetat (3), das sich in Chloraceto-brenzkatechin (4) umlagert⁶⁰). Am besten verläuft diese Umlagerung, wenn eine ganz bestimmte Menge Phosphor-

⁵⁶) J. Takamine, Amer. Journ. Pharmac. 73, 523 (1901); C. 1901, II 1354.

⁵⁷) F. Stolz, B. 37, 4149 (1904); C. 1904, II 1743.

⁵⁸) F. Flächer, Ztschr. physiol. Chem. 58, 189 (1908); C. 1909, I 867.

⁵⁹) D.R.P. 249 939 (1912); Frdl. 10, 1330; C. 1912, II 655.

D.R.P. 269 544 (1914); Frdl. 11, 190; C. 1914, I 591.

⁶⁰) D.R.P. 71 312 (1893); Frdl. 3, 857; C. 1894, I 62.

E. Ott, B. 59, 1068 (1926); C. 1926, II 192.

oxychlorid zugesetzt wird⁶¹). Durch Zugabe von Methylamin-Lösung zum Chloraceto-brenzkatechin in wässerig-alkoholischer Lösung erhält man das Adrenalon (5)⁶²), das als Chlorid oder Sulfat ausgefällt wird. Bei der Herstellung der Salze vermeidet man zweckmäßig jede Temperaturerhöhung, da sie sich sonst in einer nicht haltbaren Form abscheiden⁶³). Diese Salze können mit Natrium- oder Aluminiumamalgam oder auch elektrolytisch⁶⁴), am besten aber wohl mit Wasserstoff in Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren⁶⁵) unter Druck zum rac. Adrenalin (6) reduziert werden. Die ebenfalls empfohlene Reduktion auf katalytisch-elektrolytischem Wege⁶⁶) bietet kaum Vorteile. Die Spaltung mit optisch aktiver Weinsäure ergibt das l- und d-Adrenalin⁶⁷), von denen die l-Form das natürlich vorkommende Hormon darstellt. Durch Erhitzen mit verdünnten Säuren, wie Salzsäure, Oxalsäure oder p-Toluol-sulfonsäure oder auch durch Erwärmen der Lösung von d-Adrenalin-d-bitartrat selber, gelingt es, das d-Adrenalin wieder zu racemisieren⁶⁸), so daß man durch Wiederholung dieser Umsetzungsfolge allmählich die synthetische Base vollkommen in die l-Form überführen kann. Auch andere optisch aktiven Säuren sind zur Spaltung vorgeschlagen worden, z. B. die α -Brom-campher-sulfonsäure⁶⁹), doch ist die Spaltung durch Weinsäure sicher das beste und billigste Verfahren.

Naturgemäß liegt es nahe, von vornherein das weinsaure Salz des Adrenalons zu reduzieren und dann das entstandene Gemisch der beiden weinsauren Salze des d- und l-Adrenalins zu trennen. Nach Eindampfen und Aufnehmen der Reduktions-Lösung mit Methanol bleibt das d-Bitartrat des l-Adrenalins als feste Substanz zurück, aus der man mit Ammoniak das l-Adrenalin zu gewinnen vermag⁷⁰). In

⁶¹) K. H. Slotta u. H. Heller, B. **63**, 1028 (1930); C. **1930**, II 58.

⁶²) D.R.P. 152 824 (1904); Frdl. **7**, 688; C. **1904**, II 270.

D.R.P. 155 632 (1904); Frdl. **7**, 689; C. **1904**, I 1487.

⁶³) D.R.P. 388 534 (1923); Frdl. **14**, 1281; C. **1924**, II 545.

⁶⁴) D.R.P. 157 300 (1904); Frdl. **7**, 689; C. **1905**, I 315.

⁶⁵) R. Günther, Diss. Münster 1926.

⁶⁶) F. Ishiwarara, B. **57**, 1125 (1924); C. **1924**, II 829.

⁶⁷) D.R.P. 222 451 (1910); Frdl. **9**, 1030; C. **1910**, 121.

⁶⁸) D.R.P. 220 355 (1910); Frdl. **9**, 1029; C. **1910**, I 1306.

D.R.P. 223 839 (1910); Frdl. **10**, 1227; C. **1910**, II 517.

⁶⁹) Schw.P. 92 299 (1922); C. **1923**, II 572.

⁷⁰) Schw.P. 92 298 (1922); C. **1923**, II 572.

der methylalkoholischen Lösung hinterbleibt das d-Bitartrat des d-Adrenalins, das, wie oben erwähnt, wieder racemisiert und neuerdings gespalten werden kann.

Das l-Adrenalin kommt als salzsaures Salz unter dem Namen „Suprarenin“ in den Handel; es ist fünfzehnmal wirksamer als die d-Form. In diesen und ähnlichen Fällen zeigt es sich, wie wichtig die Auffindung einer „absolut asymmetrischen Synthese“ wäre; man müßte den synthetischen Vorgang von vornherein in dem Sinne lenken können, daß überhaupt nur die eine optisch aktive Form entsteht, wie es dem Organismus ohne weiteres möglich ist⁷¹⁾.

Neben der eben geschilderten, technisch verwerteten Adrenalin-Synthese sind naturgemäß noch eine große Anzahl anderer Wege, die zum Adrenalin oder ganz ähnlichen Stoffen führen, vorgeschlagen worden. Man hat versucht, das Adrenalin aus dem Veratrol (7) zu gewinnen, indem man dieses mit Hippursäure-chlorid⁷²⁾ oder Phtalglycylchlorid⁷³⁾ umsetzte und das entstandene Produkt (8) mit konzentrierter Salzsäure unter Druck spaltete⁷⁴⁾. Das Aminoketon (9) kann mit Wasserstoff und Edelmetallkatalysatoren zu dem sogenannten „Arterennol“ (10), d. h. einem dem Adrenalin entsprechenden, primären Amin reduziert werden⁷⁵⁾.

Aus Veratrol (7) wurde auch das Phtalamido-aceto-veratrol (11)⁷⁴⁾ hergestellt und dieses durch teilweise Verseifung in das Amino-aceto-veratrol (12) verwandelt. Die p-Toluolsulfonsäure-Verbindung (13) dieses Stoffes wurde mit Jodmethyl alkyliert und das so erhaltene p-Toluolsulfo-methylamino-aceto-veratrol (14) wird dann mit Säure unter Druck bei 130° in das Adrenalin (6) verwandelt⁷⁶⁾.

Eine andere Gruppe von Adrenalin-Synthesen geht vom Piperonal = Heliotropin (15) aus, das durch Oxydation des Isosafrols hergestellt wird⁷⁷⁾ (s. auch S. 130). Auch der Vanillin-methyläther = Veratrumaldehyd (21), den man aus Vanillin durch Methylieren herstellen kann, ist

⁷¹⁾ P. Walden, Ztschr. angew. Chem. **38**, 438 (1925).

⁷²⁾ D.R.P. 185 598 (1907); Frdl. **8**, 1184; C. **1907**, II 654.

⁷³⁾ D.R.P. 209 962 (1909); Frdl. **9**, 1031; C. **1909**, I 1951.

⁷⁴⁾ D.R.P. 189 483 (1907); Frdl. **8**, 1185; C. **1907**, II 2004.
D.R.P. 216 640 (1909); Frdl. **9**, 1032; C. **1910**, I 130.

⁷⁵⁾ D.R.P. 254 438 (1912); Frdl. **11**, 1017; C. **1913**, I 351.

⁷⁶⁾ D.R.P. 277 540 (1914); Frdl. **12**, 764; C. **1914**, II 740.

⁷⁷⁾ A. Wagner, Riechstoffind. **1926**, 40 u. 51; C. **1926**, II 1209.

E. L. Loderer, Dtsch. Parfümerieztg. **13**, 347 (1927); C. **1928**, I 761.

als Ausgangsmaterial vorgeschlagen worden. Vanillin wird außer auf synthetischem Wege am besten durch Oxydation des Isoeugenols gewonnen, das aus dem in der Natur reichlich vorkommenden Eugenol durch Umlagerung billig zur Verfügung steht⁷⁸⁾.

Da man mit verdünnter Salzsäure⁷⁹⁾ bzw. Natriumbisulfit⁸⁰⁾ oder auch mit Schwefelchlorür oder Sulfurylchlorid⁸¹⁾ den Methylenoxyd-Ring zu zwei benachbarten Hydroxylgruppen aufspalten und auch mit Säure unter Druck die Methyl- aus den phenolischen Hydroxylgruppen abspalten kann, kommen alle Adrenalin- bzw. Arterenol-Synthesen, die vom Piperonal (15) oder Veratrumaldehyd (21) ausgehen, darauf hinaus, die Amino-äthanol- aus der Aldehyd-Gruppe aufzubauen.

Der erste dieser Wege führt über die ω -Nitrostyrole. Piperonal (15) wird nach Aufspaltung des Methylenoxyd-Ringes zum Protocatechu-aldehyd (16) und Carboxäthylisierung der beiden phenolischen Hydroxyle (17) mit Nitromethan und Natriumhydroxyd in das Natriumsalz des 3,4-Dicarboxäthoxy-dioxy- ω -nitrostyrols (18) verwandelt. Ein entsprechendes ω -Nitrostyrol (22) erhält man aus Veratrumaldehyd, nur stehen in ihm an Stelle der Carboxäthoxy- zwei Methyl-Gruppen. Durch Anlagerung von Wasser bzw. Methanol an die Doppelbindung (19 und 23), Reduktion der Nitro- zur Amino-Gruppe (20 und 24) und Abspaltung der Carboxäthyl- bzw. Methylgruppen kommt man von den ω -Nitrostyrolen zum Arterenol (10)⁸²⁾.

Es ist auch versucht worden, das Piperonal (15) erst in das ω -Nitrostyrol (25) zu verwandeln, daraus das Dimethyl-acetal (26) des ω -Nitro-aceto-piperons herzustellen, das mit Säure ins ω -Nitro-aceto-piperon (27) übergeht. Nach Aufspaltung des Methylenoxyd-Ringes (28) und Reduktion der Nitrogruppe zum Amin und der Ketogruppe zum sekundären Alkohol erhält man auch auf diesem Wege Arterenol (10)⁸³⁾. Allerdings sind die soeben genannten drei Synthesen äußerst unwirtschaftlich und somit praktisch unbrauchbar.

Eine andere Möglichkeit, die Aldehydgruppe des Protocatechu-aldehyds (16) in das Amino-äthanol zu verwandeln, besteht darin, daß

⁷⁸⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (1. Auflage, 1921), 9, 587.

⁷⁹⁾ D.R.P. 162 822 (1905); Frdl. 8, 1276; C. 1905, II 1066.

⁸⁰⁾ D.R.P. 166 358 (1905); Frdl. 8, 1276; C. 1906, I 616.

⁸¹⁾ D.R.P. 165 727 (1905); Frdl. 8, 1277; C. 1906, I 511.

⁸²⁾ K. W. Rosenmund, B. 46, 1049 (1913); C. 1913, I 1870.

D.R.P. 244 321 (1912); Frdl. 10, 1234; C. 1912, I 961.

D.R.P. 247 817 (1912); Frdl. 11, 1016; C. 1912, II 209.

⁸³⁾ D.R.P. 195 814 (1908); Frdl. 8, 1189; C. 1908, I 1225.

man zunächst durch Anlagerung von Blausäure (29) das Cyanhydrin herstellt und dieses dann in neutraler Lösung mit Natriumamalgam⁸⁴⁾ reduziert. Aber auch hierbei sind die Ausbeuten sehr gering.

Schließlich wurden auch Piperonal (15) und Veratrumaldehyd (21) mit Methyl-magnesium-jodid umgesetzt und die entstehenden sekundären Alkohole (30) durch Abspaltung eines Moleküles Wasser in die entsprechenden substituierten Styrole (31) verwandelt. Lagert man an die Doppelbindung dann Brom an und behandelt die Dibromide (32) mit wässrigem Aceton, dann entstehen die Halogenhydrine (33), die mit Methylamin Methylamino-äthanoole (34) ergeben. Hat man vorher die Methoxyle bzw. den Methylenoxyd-Ring in die beiden benachbarten Hydroxyl-Gruppen verwandelt, so bekommt man, wenn auch in geringer Ausbeute, Adrenalin (6)⁸⁵⁾.

Sympathol.

Das „Sympathol“ oder „Synephrin“ entspricht vollkommen dem Adrenalin, in seinem Molekül fehlt nur das zur Äthanolamin-Gruppe m-ständige Hydroxyl. Es soll viel ungiftiger als Adrenalin und Ephedrin sein⁸⁶⁾ und man rühmt die Koch- und Luftbeständigkeit seiner Lösungen. Von anderer Seite wird allerdings behauptet, daß bei Asthma-Anfällen, bei denen durch eine Adrenalin-Injektion eine fast momentane Wirkung und durch Einnehmen von Ephedrin eine sichere Erleichterung erzielt wird, das Synephrin mitunter kaum Wirkung zeigt.

Zur Synthese geht man vom benzoilierten Phenol (1, S. 124) aus, das mit Bromacetyl-bromid p-Benzoyl-oxy- ω -brom-acetophenon (2) ergibt. Dieses geht beim Schütteln mit dem Kaliumsalze des p-Toluolsulfonsäure-methylamins in Aceton in das Methyl-sulfamid (3) über, aus dem sich mit rauchender Salzsäure bei 100° das p-Oxy-methylamino-acetophenon (4)⁸⁷⁾ bildet. Reduziert man das Aminoketon in üblicher Weise mit Wasserstoff bei Anwesenheit von fein verteilten Platinmetallen, so erhält man den Amino-alkohol (5), das Synephrin⁸⁸⁾.

⁸⁴⁾ D.R.P. 193 634 (1907); Frdl. 8, 1183; C. 1908, I 430.

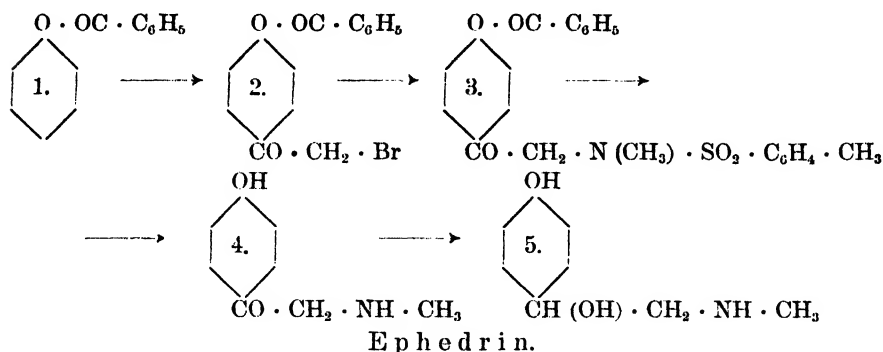
⁸⁵⁾ G. Barger u. H. A. D. Jowett, Journ. chem. Soc. London 87, II 967 (1905); C. 1905, II 685.

⁸⁶⁾ G. Kuschinsky, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 156, 290 (1930); C. 1931, I 1467.

M. Hochrein u. J. Keller, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 156, 37 (1930); C. 1931, I 1467.

⁸⁷⁾ A.P. 1 680 055 (1928); C. 1929, I 1048. Aust.P. 17 036/1928 (1929); C. 1930, I 586.

⁸⁸⁾ Aust.P. 17 037/1928 (1929); C. 1930, I 586.



Das Ephedrin (s. Tafel 16,10) ist erst in den allerletzten Jahren fabrikatorisch hergestellt worden, obgleich seine arzneiliche Anwendung es zu einem der ältesten Arzneimittel überhaupt macht. Zur Zeit eines sagenhaften chinesischen Kaisers um 3000 v. Ch. wurde nämlich in China schon *Ephedra vulgaris* („Meerträubchen“) unter dem Namen „Ma Huang“ bei Husten und Fieber benutzt. Ein chinesischer Arzt hat in seinem dreißigbändigen Werke, das um 1100 n. Chr. erschien, schon auf die sympathomimetische Wirkung hingewiesen, denn er sagt, daß Ma Huang den Blutdruck regelt. Auch die antipyretische Wirkung wird schon von ihm erwähnt⁸⁹⁾.

Im Jahre 1887 ist das Ephedrin erstmalig isoliert worden⁹⁰⁾, und im nächsten Jahre hat sich die Firma Merck mit der Isolierung des l-Ephedrins und des d-ψ-Ephedrins aus verschiedenen *Ephedra*-Arten beschäftigt, ohne daß damals für diese Substanzen eine praktische Verwendung gefunden worden wäre. Die Synthese des Ephedrins ist im ersten Viertel unseres Jahrhunderts von verschiedenen Seiten mehrfach versucht worden, doch waren die synthetisch erhaltenen Produkte nicht identisch mit den sechs Ephedrin-Isomeren⁹¹⁾. Erst Späth glückte es 1920, auf synthetischem Wege die sämtlichen sechs Isomeren des Ephedrins zu gewinnen⁹²⁾. Einige Jahre darauf wurde

⁸⁹⁾ F. Baier, Umschau **33**, 735 (1928).

⁹⁰⁾ N. Nagai, Pharmaz. Ztg. **32**, 700 (1888).

⁹¹⁾ E. Fournneau, Journ. Pharmac. Chim. [6] **20**, 481 (1904); C. **1905**, I 232.

F. Fournneau, Journ. Pharmac. Chim. [6] **25**, 593 (1907); C. **1907**, II 1086.

A. Eberhard, Arch. der Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **253**, 62 (1915); C. **1915**, II 28.

A. Eberhard, Arch. der Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **258**, 97 (1920); C. **1920**, III 741.

⁹²⁾ E. Späth u. R. Göhring, Monatsh. Chem. **41**, 319 (1920); C. **1921**, I 241.

auf die pharmakologische Wirkung des Ephedrins neuerdings aufmerksam gemacht, wobei die chemischen Beziehungen zwischen Adrenalin und Ephedrin der Grund waren, vor allem die sympathomimetischen Wirkungen des Ephedrins aufs genaueste zu studieren⁹³). Viele weitere pharmakologische und klinische Arbeiten der letzten 6 Jahre ergaben, daß das Anwendungsgebiet des Ephedrins sehr groß ist. Vor allem bei Asthma, bei Kreislaufschwäche, auch Menstruationsausfallserscheinungen, bei Heufieber, bei Ekzemen und in vielen anderen Fällen wirkt es ausgezeichnet. Sein Hauptvorteil vor Adrenalin ist vielleicht der, daß es auch beim Einnehmen, also peroral, wirksam ist. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Ephedrins zeigt im Vergleich mit der des Adrenalins deutlich, daß das Adrenalin zwar schneller und energischer, aber nicht so lang anhaltend wirksam ist. Außerdem sind die Lösungen des Ephedrins haltbarer als die des Adrenalins und seine Giftigkeit ist gering.

Ephedrin kommt mit Adrenalin zusammen unter dem Namen „Ephedralin“ in den Handel. Man will durch dieses Mischpräparat die schnelle Wirkung des Adrenalins mit der andauernden des Ephedrins vereinigen. In allerjüngster Zeit sind auch vielversprechende Versuche über die Wirkung von Oxyephedrinen bekannt geworden⁹⁴). So wie das Hexophan (s. S. 81) eine intramolekulare Kombination von Atophan und Salicylsäure darstellt, kann man diese Substanzen als Kombinationen von Adrenalin und Ephedrin ansehen.

Trotzdem man die synthetische Gewinnung des Ephedrins jetzt von mehreren Seiten vornimmt, wird in China auch heute noch, besonders in der südwestlich von Peking liegenden Provinz Chihli im Wutai-Shan-Gebirge, sehr viel Ma Huang gesammelt, das ungefähr 1 bis 2% Ephedrin enthält. Im Jahre 1928 wurde der Weltverbrauch an Ma Huang auf beinahe 10 000 kg geschätzt⁹⁵).

Vom Ephedrin können zwei Racemate vorliegen, von denen sich jedes in die d- und l-Form spalten läßt. Man nimmt an⁹²), daß in der

s. dazu auch E. Fournneau u. J. Puyal, *Anales Soc. Espanola Fisica Quim.* **20**, 394 (1922); C. **1924**, I 1363.

E. Fournneau u. S. Kanao, *Bull. Soc. Chim. France* [4] **35**, 614 (1924); C. **1924**, II 635.

⁹³) K. K. Chen u. C. F. Schmidt, *Ber. ges. Physiol.* **27**, 239 (1924); C. **1925**, I 115.

K. K. Chen u. C. F. Schmidt, *Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics* **24**, 339 (1924); C. **1925**, I 2387.

⁹⁴) O. Schaumann, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **157**, 114 (1930); C. **1931**, I 1468.

⁹⁵) F. Ullmann, *Encykl. d. techn. Chemie* (2. Auflage, 1928) **4**, 437.

Ephedrin-Reihe (10) die Hydroxyl- und die Methylamin-Gruppe in trans-, in der ψ -Ephedrin-Reihe (9) diese beiden Gruppen in cis-Stellung zueinander stehen. Durch eine Art Betain-Bindung zwischen ihnen wird das ψ -Ephedrin an der Hydrat-Bildung verhindert, während eine solche beim Ephedrin selbst infolge der entfernter stehenden Hydroxyl- und Methylamino-Gruppe möglich ist⁹⁶). In der Natur kommt das l-Ephedrin und das d- ψ -Ephedrin vor. Durch die Synthese erhält man in wechselnder Menge die Racemate des ψ -Ephedrins bzw. des Ephedrins, je nach den Bedingungen, unter denen das Keton zum sekundären Alkohol reduziert wird. Die Spaltung der Racemkörper in die d- bzw. l-Formen läßt sich mit optisch aktiven Säuren durchführen. Aber da es sich zeigte, daß das synthetisch hergestellte rac. Ephedrin in pharmakologischer und therapeutischer Hinsicht mit dem in der Natur am häufigsten vertretenen l-Ephedrin durchaus übereinstimmt, so hat man das Racemat des Ephedrins unter dem Namen „Ephetonin“ eingeführt.

Ephetonin.

Die Ephedrin-Synthese von Späth war verhältnismäßig umständlich (Tafel 16). Er ging vom Propylaldehyd (1) aus, den er erst bromierte (2) und dann mit Methylalkohol und Bromwasserstoff in das 1,2-Dibrom-1-methoxy-propan (3) verwandelte. Dieses wurde mit Phenyl-magnesiumbromid (6) umgesetzt, wobei in 50-proz. Ausbeute das 1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propan (7) entstand. Aus diesem ließ sich mit Methylamin in 30-proz. Ausbeute das 1-Phenyl-1-methoxy-2-methylamino-propan (8) gewinnen, aus dem mit Bromwasserstoffsäure beim Erhitzen auf 100° im Einschmelzrohr das Racemat des ψ -Ephedrins (9) entstand, das mittels d-Weinsäure in das d- und l- ψ -Ephedrin gespalten wurde. Durch 15-stündiges Erhitzen mit 25-proz. Salzsäure konnte d- ψ -Ephedrin in das l-Ephedrin, bzw. l- ψ -Ephedrin in d-Ephedrin umgewandelt werden. Aus gleichen Mengen d- und l-Ephedrin erhält man dann leicht das rac. Ephedrin (10)⁹⁷). Die Schwierigkeit der Synthese lag zum großen Teile in der Herstellung des 1,2-Dibrom-1-methoxy-propans (3), so daß sie technisch nicht verwendet werden konnte⁹²).

Die Synthese, nach der Ephedrin zuerst fabrikmäßig hergestellt wurde, ist in den Jahren 1925 und 1926 von der Firma Merck aus-

⁹⁶) H. Emde, *Helv. chim. Acta* **12**, 365 (1929); C. **1929**, II 728.

⁹⁷) E. Schmidt, *Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges.* **246**, 210 (1908); C. **1908**, I 1843.

gearbeitet worden⁹⁸). Nach der Friedel-Craftsschen Reaktion wird aus Benzol (4) und Propionsäure-bromid Äthyl-phenyl-keton (11) gewonnen, in dem sich das eine Wasserstoffatom der CH_2 -Gruppe neben der Ketogruppe durch Brom ersetzen läßt (12). Fast zur selben Zeit hat Fournneau diese Synthese so durchgeführt, daß er von vornherein α -Brompropionsäure-bromid mit Benzol umsetzte⁹⁹). Das 1-Phenyl-1-oxo-2-brom-propan (12) wird mit Methylamin-Lösung in das sek. Amin (13) verwandelt, das bei der katalytischen Reduktion mit Wasserstoff und Edelmetall-Katalysatoren Ephedrin (10) ergibt⁹⁸). Fournneau⁹⁹), der die Reaktion mit Platinschwarz und Wasserstoff¹⁰⁰) durchführte, erhielt dabei nur rac. Ephedrin ohne Beimengung von rac. ψ -Ephedrin. Man kann die Reaktion auch mit 10-proz. Nickel-Katalysator und Wasserstoff vornehmen. ein Verfahren. das wahrscheinlich in der Technik vor allem angewandt wird¹⁰¹). Das bei der Reduktion des Ketons zum Alkohol nebenbei entstehende ψ -Ephedrin-Racemat (9) lagert man nach einem neueren Verfahren nicht durch Behandeln mit Salzsäure in das Ephedrin um, sondern oxydiert es besser mit Chrom-Schwefelsäure bei Zimmertemperatur wieder zum Keton (14) und reduziert dieses von neuem¹⁰²).

Das 1-Phenyl-1-oxo-2-brom-propan (12) kann auch auf anderem Wege in das Ephedrin überführt werden; wenn man es z. B. mit dem Kaliumsalze des p-Toluolsulfo-methylamids in Aceton unter Kühlung verrührt, erhält man p-Toluol-sulfo- α -methylamido-propionphenon (15), das beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure verseift wird¹⁰³). In ganz ähnlicher Weise entsteht aus dem 1-Phenyl-2-oxo-brom-propan (12) mit Methyl-benzylamin ein Stoff (16), der bei der Reduktion unter Abspaltung von Toluol Ephedrin (10) ergibt¹⁰⁴).

Auf einem noch größeren Umwege führt schließlich ein weiteres Verfahren zum Ziele, bei dem man zunächst aus Acetanilid (17) und α -Brom-propionyl-chlorid mit Aluminiumbromid α -Brom-propionyl-acetanilid (18) gewinnt, in dem das Brom durch Methylamin ersetzt wird (19). Nach Reduktion der Keto- (20) und Verseifung der Acetyl-

⁹⁸) D.R.P. 472 466 (1929); C. 1929, I 3036.

⁹⁹) F.P. 659 882 (1929); C. 1929, II 2500.

¹⁰⁰) O. Loew, B. 23, 289 (1890); C. 1890, I 577.

¹⁰¹) D.R.P. 469 782 (1929); C. 1929, I 3144.

¹⁰²) D.R.P. 495 534 (1930); C. 1930, I 3723.

¹⁰³) D.R.P. 468 305 (1928); C. 1929, I 3037.

¹⁰⁴) E.P. 318 488 (1929); C. 1930, I 3485.

amino-Gruppe erhält man ein Ephedrin, das noch in p-Stellung zur Athanolamin- eine Amino-Gruppe trägt (21). Durch Diazotieren, Reduktion des Diazotates zur p-Hydrazino-Verbindung und deren Verkochen mit Kupfersulfat entsteht Ephedrin (10)¹⁰⁵).

Der erste Forscher, der Ephedrin isoliert hat, war N a g a i, dessen Schüler K a n a o eine weitere Synthese für das Ephedrin mitteilte. Danach wird Benzaldehyd (22) mit Nitroäthan umgesetzt und der entstehende Nitrokörper (23) reduziert. Man erhält nebeneinander das cis- (24) und das trans-Isomere (25), die bei der Methylierung ψ -Ephedrin- (9) bzw. Ephedrin-Racemat (10) ergeben. Doch auch dieses Verfahren ist dem M o r c k schen sicher unterlegen, da die Reduktion der Nitrokörper, wie schon oben für andere Fälle gezeigt wurde, nicht sehr günstig verläuft¹⁰⁶).

Neuerdings ist von zwei verschiedenen Seiten ein für die Ephedrin-Synthese an sich sehr aussichtsreich erscheinender Weg angegeben worden. Doch dürfte seine technische Durchführung wahrscheinlich an den ungenügenden Ausbeuten scheitern, die man bei der Herstellung des als Ausgangsmaterial benötigten Acetyl-benzoyls (26) erhält. Dieser Stoff muß nämlich aus Äthyl-phenyl-keton (11) gewonnen werden, indem man dessen Isonitroso-Derivat mit verdünnter Schwefelsäure spaltet¹⁰⁷). Das Keton läßt sich mit Methylamin leicht umsetzen und diese Verbindung (27) in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren mit Wasserstoff unter Druck reduzieren. Dabei erhält man direkt rac. Ephedrin (10), das nur mit sehr wenig rac. ψ -Ephedrin verunreinigt ist¹⁰⁸).

Nach einem neueren Verfahren gelingt die Reduktion des 1-Phenyl-1,2-propan-dions auch mit aktiviertem Aluminium in ätherischer Lösung in Gegenwart von Methylamin, wenn man wenig Wasser unter Rühren zutropft¹⁰⁹).

¹⁰⁵) D.R.P. 481 436 (1929); C. 1929, II 2371.

¹⁰⁶) S. K a n a o, Journ. pharmac. Soc. Japan 1927, Nr. 540, 17; C. 1927, I 2539.

W. N. N a g a i u. S. K a n a o, A. 470, 157 (1929); C. 1929, II 162.

¹⁰⁷) H. W. C o l e s, R. H. F. M a n s k e u. T. B. J o h n s o n, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 2269 (1929); C. 1929, II 1404.

¹⁰⁸) R. H. F. M a n s k e u. T. B. J o h n s o n, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 580 (1929); C. 1929, I 1809.

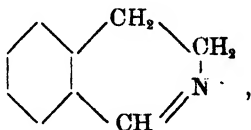
A. S k i t a u. F. K e i l, B. 62, 1142 (1929); C. 1929, I 3096.

¹⁰⁹) E.P. 336 412 (1930); C. 1931, I 1170.

C. Isochinoline.

Stypticin, Styptol.

Die Derivate des Phenyl-äthylamins, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, lassen sich sowohl rein formal, als auch praktisch durch die Einführung eines Kohlenstoffatoms in Derivate des Dihydro-isochinolins,



verwandeln. Praktische Verwendung haben zwei dieser Isochinolin-Derivate als blutstillende Mittel gefunden, deren Wirkung pharmakologisch allerdings auf ganz verschiedenen Ursachen beruht; es sind dies Hydrastinin und Cotarnin, die meistens als Chloride verwandt werden. Hydrastinin-chlorid wirkt deshalb blutstillend, weil bei seiner Anwendung eine Gefäßverengung eintritt. Cotarnin-chlorid verlangsamt die Atmung und verringert den Blutdruck in den Arterien, wodurch eine Verlangsamung des gesamten Blutstromes erfolgt; dadurch entsteht erst die blutstillende Wirkung dieses Mittels. Man hat auch beide Präparate kombiniert. Das Cotarnin-chlorid kommt unter dem Namen „Stypticin“ in den Handel. Außerdem wird das phthalsäure Salz des Cotarnins als „Styptol“ verabreicht. In der Natur kommen die beiden Verbindungen nicht vor, aber sie lassen sich aus zwei natürlich vorkommenden Substanzen, dem Hydrastin (Tafel 17.1) aus der Wurzel von *Hydrastis canadensis*, und dem Narcotin (1), einem Alkaloid des Opiums (s. S. 13), verhältnismäßig leicht gewinnen.

Erwärmt man die beiden genannten Alkaloide mit Salpetersäure unter heftigem Rühren solange auf $50-60^\circ$, bis eine Probe mit Ammoniak keine Fällung mehr ergibt, und versetzt dann die schnell abgekühlte Lösung mit Lauge, so fällt Hydrastinin (2)¹⁰⁹⁾ bzw. Cotarnin¹¹⁰⁾ aus. Die abgespaltene Opiansäure bleibt dabei als Alkalisalz in Lösung; dieses Oxydationsverfahren ist schon 1864 von Wöhler entdeckt worden.

Das Hydrastinin (2) läßt sich noch aus einem anderen Alkaloid gewinnen, das in der Natur reichlicher als das Hydrastin vorkommt.

¹⁰⁹⁾ M. Freund u. W. Will, B. **19**, 2797 (1886); C. **1887**, 1398.

¹¹⁰⁾ L. Wöhler, A. **50**, 25 (1844).

Man setzt nämlich Berberin (3) mit Benzyl-magnesium-bromid um¹¹¹), reduziert das entstehende Produkt (4) mit Zinn und Salzsäure (5), methyliert und spaltet mit Alkali den mittelsten Ring neben dem methylierten Stickstoff auf (6). Durch Oxydation in saurer Lösung erhält man dann auch Hydrastinin (2)¹¹²).

Außer diesen Halbsynthesen aus Naturprodukten wurden noch einige Wege versucht, um Hydrastinin und Cotarnin synthetisch zu gewinnen. Im Campher-rotöl, im Sassafras- und anderen Ölen findet sich Safrol und Isosafrol. Safrol läßt sich durch Kochen mit Alkalien in Isosafrol verwandeln, das mit Bichromat und Schwefelsäure, wie schon früher erwähnt wurde (S. 121), in Piperonal (7) übergeht. Ein Piperonal, das noch eine Methoxyl-Gruppe enthält, ist der Myristizin-aldehyd (12); man erhält ihn aus dem Myristizin, einem in den hochsiedenden Fraktionen des Muskatblütenöles enthaltenen Stoffe. Myristizin läßt sich über das Isomyristizin ganz entsprechend dem Safrol und Isosafrol zum Aldehyd (12) abbauen. Aus dem Myristizin-aldehyd kann man entsprechend den oben schon erwähnten Synthesen die Zimtsäure (13), die Hydrozimtsäure (14), deren Chlorid (15) und Amid (16) gewinnen, das mit Hilfe des Hofmannschen Abbaues in das substituierte Phenyl-äthylamin (17) verwandelt werden kann¹¹³).

Beim Piperonal (7) hat man die entsprechende Synthese nicht durchgeführt, sondern hat es mit Nitromethan ins Nitrostyrol (8) übergeführt und diesen Stoff mit Zinkstaub und dann mit Natrium-amalgam¹¹⁴), auch mit Natrium oder Calcium in Alkohol¹¹⁵) oder schließlich in saurer Lösung elektrolytisch¹¹⁶) zum Homo-piperonylamin (9) reduziert.

Der Ringschluß aus den Phenyl-äthylaminen zu Isochinolin-Derivaten wird am besten so vorgenommen, daß man aus dem Phenyl-äthylamin (9 bzw. 17) mit Ameisensäure die Formyl-Verbindung (10 bzw. 18) herstellt, die mit wasserentziehenden Mitteln, wie Phosphor-pentoxid, Zinkchlorid usw. behandelt wird. Dabei entstehen die sog. „Nor“-

¹¹¹) D.R.P. 179 212 (1906); Frdl. 8, 1172; C. 1907, I 435.

¹¹²) D.R.P. 241 136 (1911); Frdl. 10, 1196; C. 1912, I 176.

s. dazu auch F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), II 294.

¹¹³) A. H. Salway, Journ. chem. Soc. London 95, 1208 (1909); C. 1909, II 812.

¹¹⁴) D.R.P. 245 523 (1912); Frdl. 10, 1192; C. 1912, I 1521.

¹¹⁵) D.R.P. 248 046 (1912); Frdl. 11, 1005; C. 1912, II 14.

¹¹⁶) D.R.P. 254 860 (1912); Frdl. 11, 1006; C. 1913, I 353.

D.R.P. 254 861 (1912); Frdl. 11, 1006; C. 1913, I 353.

Verbindungen (11 bzw. 19), die durch Anlagerung von Methylchlorid in Hydrastinin-chlorid (2) bzw. Cotarninchlorid (20) übergehen¹¹⁷⁾.

Es ist noch eine Reihe weiterer und mühevoller Synthesen, vor allem des Hydrastinin-chlorids über das Homopiperonyl-amin, durchgeführt worden, die aber nur geringes wissenschaftliches und keinerlei technisches Interesse besitzen¹¹⁸⁾.

VI. Excitantia.

Von altersher benutzt man bei Kollapszuständen, d. h. also dann, wenn ein lebenswichtiges Organ versagt oder der Blutkreislauf nachläßt, als Anregungsmittel (excitans) Stoffe der Purin-Reihe oder Campher.

A. Purin-Derivate.

Das Coffein (I, S. 132) selbst steht, besonders seitdem koffeinfreier Kaffee durch Extraktion des Coffeins hergestellt wird, in so reichlicher Menge zur Verfügung, daß eine Synthese dieses Naturstoffes nur theoretisches Interesse besitzt. In den verschiedensten Anregungsmitteln verwendet man es meist in Kombination mit Antipyreticis. Solche Präparate sind z. B. das „Coffetylin“, das neben Coffein noch Aspirin enthält, oder das „Helon“, in welchem dem Coffein außerdem noch Phenacetin und Antipyrin beigemischt sind.

Das Coffein wirkt auf das gesamte Nervensystem anregend und steigert den Blutdruck und die Arbeitsleistung der Muskeln. Daraus erklärt sich seine Anwendung in den oben genannten Mitteln zur Anregung bei Migräne, Abgespanntheit, sowie bei den Folgeerscheinungen übermäßigen Alkoholgenusses usw. Außerdem regt Coffein die Nierentätigkeit an, woraus sich seine diuretische, d. h. harntreibende Wirkung erklärt. Diese diuretische Wirkung der Xanthin-Körper ist der Anlaß, an dieser Stelle die Synthesen der arzneilich als Diuretica gebrauchten Xanthin-Derivate einzuschleiben und auch die der wichtigsten abführenden Mittel oder Purgativa im Anschlusse daran zu erwähnen.

¹¹⁷⁾ H. Decker, A. 395, 321 (1913); C. 1913, I 1203.

D.R.P. 234 850 (1911); Frdl. 11, 1186;

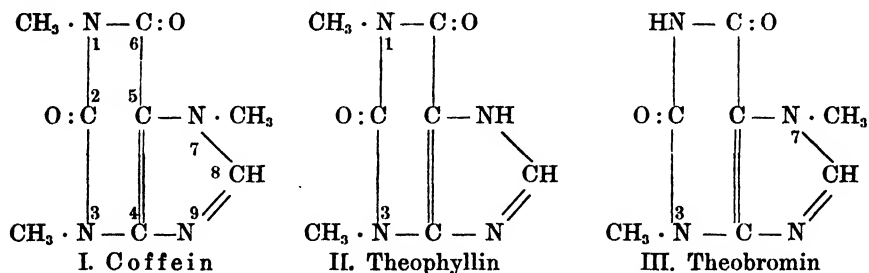
D.R.P. 245 095 (1912); Frdl. 10, 1187;

¹¹⁸⁾ s. auch die ausführliche Literaturzusammenstellung bei E. Waser, Synthese der organischen Arzneimittel, 1928, Tabelle V.

Eingeschoben: a) Diuretica.

Außer den Purin-Derivaten sind als starke Diuretica noch organische Quecksilber-Verbindungen im Handel. Diese Stoffe, z. B. das „Novasurolo“ und das „Salyrgan“, sind diuretisch deshalb außerordentlich wirksam, weil sie die Wasser- und Kochsalz-Depots der Gewebe zu mobilisieren vermögen. Alle solche Substanzen sind infolge ihres Quecksilbergehaltes allerdings nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Da sie als Antisyphilitica noch im Zusammenhange mit den antiseptisch und chemotherapeutisch wirkenden Stoffen zu besprechen sind, wird über ihre Herstellung dort (S. 153) das Nötige gesagt werden.

Von den Xanthin-Derivaten benutzt man das Coffein nicht gern als Diureticum, weil es, wie oben gezeigt, auf das gesamte Nervensystem anregend wirkt und eine solche zentralerregende Wirkung neben der diuretischen meistens nicht hervorgerufen werden soll. Es ist nun sehr überraschend, daß diese unerwünschte Wirkung des Coffeins (I) anderen Körpern der Xanthin-Gruppe, wie z. B. dem Theophyllin (II) und dem Theobromin (III) fehlt.



Diese beiden Dimethyl-xanthine wirken nicht zentralerregend, aber ähnlich stark harntreibend wie das Trimethyl-xanthin, das Coffein. Theobromin (III), das man aus den Kakaoschalen gewinnt, wird in seiner diuretischen Wirkung noch vom Theophyllin (II) übertroffen. Durch die Methylgruppen in 1,3- und 1,7- wird also die diuretische Wirksamkeit des Xanthinmoleküls stärker beeinflusst als durch Methylierung in 3,7-Stellung.

Theophyllin.

Die Gewinnung des Theophyllins aus Tee und Kaffee lohnt kaum, da es in diesen Naturprodukten nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist. Aus diesem Grunde wird die Totalsynthese des Theophyllins bzw. seine Halbsynthese aus Harnsäure technisch durchgeführt.

Wenn man zu Dimethyl-harnstoff (Tafel 18, 1) und Cyanessigsäure (2) Phosphor-oxychlorid in Pyridin-Lösung vorsichtig tropft,

dann wird unter Wasseraustritt über die Stufe des Cyanacetyl-dimethyl-harnstoffs (3) das 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxy-pyrimidin (4) gebildet. Bei vorsichtiger Nitrosierung dieses Pyrimidin-Derivates erhält man dessen Isonitroso-Verbindung (5), die durch Reduktion mit Ammoniumsulfid in das 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-pyrimidin (6) übergeht. Durch Kochen des Diamins mit einem Überschusse von konzentrierter Ameisensäure gewinnt man aus ihm die Formylverbindung (7), aus der man beim Erhitzen auf 250—260° Theophyllin (8) erhält¹⁾. Die letzte Stufe der Reaktion wird allerdings besser durch kurzes Erhitzen der Formyl-Verbindung mit starker Natronlauge erreicht, wobei Verharzungen und Dunkelfärbung vermieden werden²⁾. Außerdem ist es auch möglich, von dem viel billigeren Harnstoff auszugehen und die Monoformyl-Verbindung des 4,5-Diamino-2,6-dioxy-pyrimidins (6) dann bei niedriger Temperatur und unter Vermeidung eines Alkali-Überschusses mit Alkyl-Halogeniden in das 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-pyrimidin zu überführen³⁾.

Nach einem anderen Verfahren für die Theophyllin-Gewinnung, das im wesentlichen auf Arbeiten E. F i s c h e r s und seiner Schüler zurückgeht, benutzt man Harnsäure (9), die im Guano in großer Menge zur Verfügung steht, als Ausgangsmaterial; erwärmt man diese mit Essigsäureanhydrid auf 180—185° 24 Stunden unter Druck, so erhält man 8-Methyl-xanthin (10), wobei daneben Kohlendioxyd und Essigsäure entsteht⁴⁾. Bei der Methylierung, die man am billigsten mit Methylchlorid in alkoholischer Lösung durchführt, wird das 8-Methyl-xanthin in Stellung 1,3 und 7 methyliert (11)⁵⁾. Das Tetramethyl-xanthin wird nun in Nitrobenzol mit Chlor auf dem Wasserbade behandelt, wobei ein Chloratom in das Methyl in Stellung 7 und drei in das Methyl in Stellung 8 eintreten (12)⁶⁾. Beim Kochen mit Wasser werden alle chlorhaltigen Methyle unter Bildung von Theophyllin (8) hydrolytisch abgespalten.

Da Theophyllin, ebenso wie Theobromin, sehr schwer löslich ist, wird es am zweckmäßigsten als Doppelsalz mit Natriumsalicylat verabfolgt; das Natriumsalicylat hat in diesen Präparaten auf die therapeutische Wirkung keinen Einfluß. Solche Doppelsalze des Theophyllins sind das „A g u r i n“ und das „D i u r e t i n“;

¹⁾ W. Traube, B. 33, 3052 (1900); C. 1900, II 1204.

²⁾ D.R.P. 138 444 (1902); Frdl. 7, 680; C. 1903, I 370.

³⁾ D.R.P. 148 208 (1903); Frdl. 7, 682; C. 1904, I 618.

⁴⁾ D.R.P. 121 224 (1901); Frdl. 6, 1182; C. 1901, II 71.

⁵⁾ D.R.P. 128 212 (1901); Frdl. 6, 1187; C. 1902, I 549.

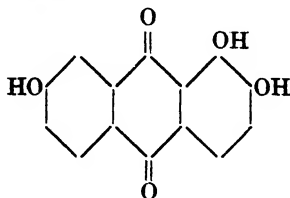
⁶⁾ D.R.P. 146 715 (1903); Frdl. 7, 672; C. 1903, II 1485.

D.R.P. 155 133 (1904); Frdl. 7, 672; C. 1904, I 1430.

das Theophyllin-natriumsalicylat kommt unter dem Namen „Theocin-natr. acetic.“ in den Handel.

b) Laxantia.

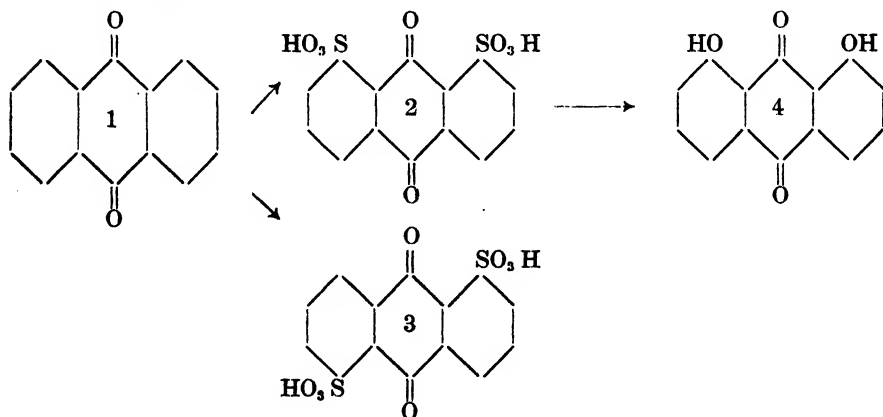
Wegen ihrer abführenden Wirkung werden seit altersher gewisse Pflanzenstoffe benutzt, als deren wirksamen Bestandteil man häufig Glukoside von Oxy-anthrachinon-Derivaten feststellte. Infolgedessen



wurden ähnliche Stoffe synthetisiert, von denen man früher ein diacetyliertes Trioxy-anthrachinon als „Purgatin“ verwandte.

Istizin.

Das viel gebrauchte „Istizin“ oder wie der ältere Name des Stoffes lautet, das „Chrysazin“ (4), ist ein Isomeres des Alizarins. Zu seiner Gewinnung geht man von der 1,8-Anthrachinon-disulfonsäure (2) aus, die aus Anthrachinon (1) mit Oleum von bestimmtem Anhydridgehalt bei 130—160° unter dem katalytischen Einfluß von etwas Quecksilberoxyd neben der 1,5-Anthrachinon-disulfonsäure (3) erhältlich ist⁷⁾.



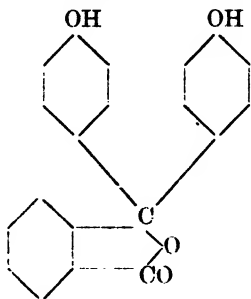
⁷⁾ R. E. Schmidt, B. 37, 68 (1904); C. 1904, I 664.

D.R.P. 157 123 (1904); Frdl. 8, 230; C. 1905, I 57.

H. E. Fierz-David, Helv. chim. Acta 10, 201 (1927); C. 1927, I 2418.

Durch Erhitzen der 1,8-Disulfonsäure mit Ätzkalk bei 140—150° im Rührautoklaven erhält man das 1,8-Dioxy-anthrachinon (4)^{a)}, dessen Verwendung als Abführmittel allerdings gegenüber seiner Benutzung in der Farbstoffsynthese gering ist.

Phenol-phthalein.



Ein anderes, viel gebrauchtes Abführmittel ist das Phenol-phthalein, das an sich schon seit 1871 bekannt ist. Seine abführende Wirkung allerdings wurde erst durch Zufall aufgefunden.

Zur Darstellung des Phenol-phthaleins wird Phthalsäureanhydrid und Phenol mit konz. Schwefelsäure zehn Stunden auf 120° erhitzt. Nach einem anderen Verfahren nimmt man besser Benzolsulfonsäure als wasserentziehendes Mittel^{b)}. Wenn man die Schmelze mit Wasser auskocht und den Rückstand in verdünnter Natronlauge löst, erhält man beim Fällern mit Essigsäure und etwas Salzsäure schon sehr reines Phenol-phthalein. Es wird nochmals aus verdünntem Alkohol umgelöst und kommt dann unter den verschiedensten Namen, vor allem auch für die Praxis *elegans sive aurea*, mit Geschmackskorrigentien vermischt in den Handel. „Purgen“ bzw. „Laxin“ sind solche bekannten Mittel, in denen außer Phenol-phthalein noch Agar-Agar und Apfelmark enthalten sind. Eine Emulsion von Mineralöl und Agar-Agar mit Phenol-phthalein ist das „Petrolagar“.

Isacen.

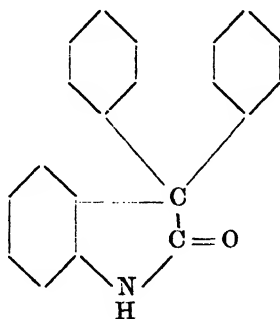
Seit kurzem kommt ein Abführmittel, das „Isacen“, in den Handel, das vom Darm gar nicht aufgenommen wird und ganz unschädlich sein soll. Allerdings besitzt es bei krampfartiger (spastischer) Verstopfung keine so gute Wirkung, während es bei gewohnheitsmäßiger

^{a)} D.R.P. 197 607 (1908); Frdl. 9, 680; C. 1908, I 1614.

^{b)} D.R.P. 360 691 (1922); Frdl. 14, 719; C. 1922, II 328.
siehe E.P. 147 704 (1921).

(habituellem) Verstopfung und bei Erschlaffungszuständen des Darmes (atonischer Obstipation) als mildes Purgativum sicher wirkt.

Im Isacen tritt an die Stelle der CO · O-Brücke des Phenolphthaleins eine NH · CO-Brücke. Außerdem sind in ihm im Gegensatz zum Phenolphthalein die beiden phenolischen Hydroxyl-Gruppen acetyliert. Das Isacen wird aus Isatin (s. Tafel 1, 12) und Phenol mit



konzentrierter Schwefelsäure als Kondensationsmittel hergestellt. Das zunächst entstehende Diphenol-isatin wird durch Lösen in Ammoniak und Wiederfällen mit verdünnter Schwefelsäure gereinigt¹⁰⁾, um dann mit Essigsäure-anhydrid bei Wasserbadtemperatur acetyliert zu werden¹¹⁾.

B. Campher-Gruppe.

C a m p h e r.

Neben dem Coffein als Excitans ist der C a m p h e r (Tafel 19, 5) das bekannteste Mittel. In China hat man seine desinfizierende und heilende Wirkung frühzeitig erkannt; auch in Europa läßt sich seine Anwendung schon im Altertume nachweisen. In der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts galt der Campher geradezu als Allheilmittel. Seine Anwendung ist aber jetzt erheblich zurückgegangen, vor allem weil man bei Campherspritzen häufig örtliche Reizerscheinungen beobachtet und der Campher viel zu rasch resorbiert wird. Auch sein schlechter Geschmack und vor allem seine Wasserunlöslichkeit haben dazu beigetragen, daß er immer weniger medizinisch angewandt wird. Von kräftigen Personen werden Camphergaben als Campher-glukuronsäure ausgeschieden. Wenn aber im Körper der Glukuronsäure-Gehalt nicht ausreicht, um den Campher unschädlich zu machen, was be-

¹⁰⁾ A. Baeyer u. M. J. Lazarus, B. 18, 2641 (1885).

¹¹⁾ D.R.P. 406 210 (1925); Frdl. 14, 1411; C. 1925, I 1246.

sonders bei schwächlichen Personen leicht vorkommt, dann erfolgt die Ausscheidung durch die Lunge, und es treten Vergiftungserscheinungen auf.

Der Campher, der für die Herstellung von Celluloid, Filmen, rauchlosem Pulver usw. heute erheblich größere Bedeutung als für die Medizin besitzt, wird jetzt nur zu ungefähr einem Drittel aus dem Campherbaume gewonnen. Nach den primitiven Verfahren, die heute noch zur Gewinnung des natürlichen Camphers besonders in Japan, vor allem auf Formosa, angewandt werden, zerkleinert man das Holz und extrahiert es mit Wasserdampf. Rund zwei Drittel des Weltverbrauches an Campher werden synthetisch aus Pinen (Tafel 19, 1) hergestellt, denn die vollständige Synthese des Camphers¹²⁾ kommt technisch nicht in Frage. In der Technik geht man von Terpentinöl aus, das zu 70—90% aus α -Pinen (1) besteht. Wenn man trockenes Salzsäure-Gas bei 15° in die bei 156—161° siedende Terpentinölfraction einleitet, erhält man über ein nicht isolierbares Zwischenprodukt (2) Pinen-hydrochlorid (= Bornyl-chlorid) (3) in 95-proz. Ausbeute. Bei dieser Reaktion, die seit 100 Jahren immer wieder das Interesse der Chemiker erregt hat, verschiebt sich die Isopropyl-Brücke von der m- zur p-Stellung. Meistens wird das in kupfernen Zentrifugen abgeschleuderte Pinen-hydrochlorid erst in Camphen (4) verwandelt. Hierzu erhitzt man es mit wasserfreiem Phenol oder Kresol, das mit Ammoniak gesättigt ist, 5—6 Stunden auf ungefähr 200°¹³⁾, oder nach älteren Angaben mit Seife 20 Stunden unter Druck auf 210—220°¹⁴⁾. Man kann zwar das Camphen direkt mit einer Chromsäure-Mischung in guter Ausbeute zum Campher oxydieren (5), meistens wird aber der Umweg über das Isoborneol (7) vorgezogen.

Um Isoborneol zu gewinnen, wird an die Camphen-Doppelbindung Ameisensäure unter dem Einflusse von wäßriger Schwefelsäure angelagert¹⁵⁾. Das dabei erhaltene Isobornyl-formiat (6) ergibt mit der berechneten Menge wäßriger Natronlauge bei 100° Isoborneol (7)¹⁶⁾. Durch Schütteln der benzolischen Lösung mit Chlorwasser¹⁷⁾ oder auch

¹²⁾ G. Komppa, B. 41, 4470 (1908); C. 1909, I 292.

G. Komppa, A. 368, 126 (1909); C. 1909, II 1242.

¹³⁾ D.R.P. 264 246 (1913); Frdl. 11, 776; C. 1913, II 1179.

¹⁴⁾ D.R.P. 153 924 (1904); Frdl. 7, 765; C. 1904, II 678.

¹⁵⁾ D.R.P. 207 156 (1909); Frdl. 9, 1162; C. 1909, I 961.

¹⁶⁾ D.R.P. 67 255 (1893); Frdl. 3, 892; C. 1893, I 1000.

E.P. 204 662 (1923); C. 1924, I 709.

¹⁷⁾ D.R.P. 177 290 (1906); Frdl. 8, 1332; C. 1906, II 1790.

durch Einleiten von Chlor¹⁸⁾ in die Chloroform-Lösung läßt sich Isoborneol in Campher (5) verwandeln. Ein anderes, hierfür viel benutztes Oxydationsmittel ist Chromsäure¹⁹⁾. Eine interessante Methode, die man aber besser nicht als Oxydations-, sondern als Dehydrierungsverfahren bezeichnet, beruht darauf, daß Isoborneol (7) mit einem Kupferoxyd-Katalysator, dem zweckmäßigerweise Alkali- oder Erdalkali-oxyde beigefügt werden, erhitzt wird. Dabei entsteht Campher, während Wasserstoff elementar entweicht²⁰⁾. Die bisher geschilderte Synthese des Camphers aus Pinen über das Champhen und Isoborneol hat heute noch hervorragende technische Bedeutung.

Die direkte Überführung des Pinens in Borneolester (8) ist erst seit 1917 in befriedigender Ausbeute möglich. Während man früher mit den verschiedensten Säuren, wie Oxalsäure, Salicylsäure, o-Chlorbenzoesäure usw. in nur sehr unvollkommenem Maße dieses Ziel zu erreichen vermochte, erhält man nach neueren Erfahrungen den Borneol-(8) im Gemisch mit Isoborneol-essigester (6) unmittelbar aus Pinen, wenn man dieses mit Eisessig und Bortrioxyd²¹⁾ oder mit Boressigsäure-anhydrid, $B(OOC \cdot CH_3)_3$ ²²⁾ erhitzt. Nach Verseifung der Ester in der oben angegebenen Weise zu Borneol (9) bzw. Isoborneol (7) und nachfolgender Oxydation erhält man Campher (5).

Auch durch Grignardierung des Bornylchlorids (3) und Oxydation der Magnesium-Verbindung (10) durch Luft ist Borneol herstellbar²³⁾, doch ist dieser Weg zu teuer.

Die geschilderten Verfahren sind die technisch wichtigsten und interessantesten, aber sie stellen nur eine ganz kleine Auswahl der Synthesen dar, die zur Campher-Gewinnung versucht wurden²⁴⁾.

Da der Campher vor allem den Nachteil hat, örtliche Reizerscheinungen hervorzurufen und oft zu schnell resorbiert zu werden, hat man in den letzten Jahren vor allem drei Arzneistoffe auf den Markt gebracht, die an seiner Stelle viel angewandt werden; einer ihrer be-

¹⁸⁾ D.R.P. 177 291 (1906); Frdl. 8, 1333; C. 1906, II 1790.

¹⁹⁾ D.R.P. 250 743 (1912); Frdl. 11, 780; C. 1912, II 1169.

²⁰⁾ D.R.P. 271 157 (1914); Frdl. 11, 781; C. 1914, I 1130.

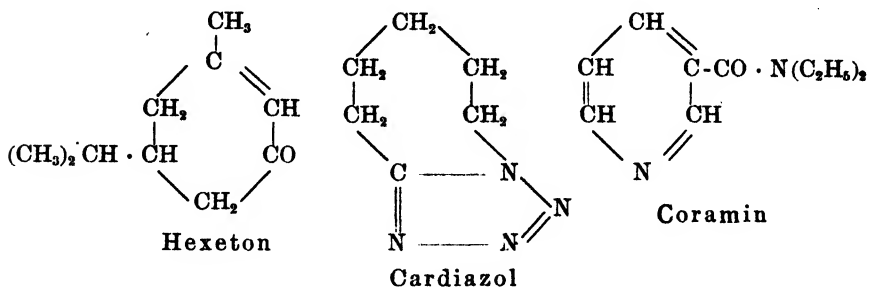
²¹⁾ D.R.P. 401 870 (1924); Frdl. 14, 501; C. 1925, I 299.

²²⁾ D.R.P. 406 768 (1924); Frdl. 14, 502; C. 1925, I 1809.

²³⁾ D.R.P. 182 943 (1907); Frdl. 8, 1326; C. 1907, I 1470.

²⁴⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928) 3, 67.

sonders in die Augen fallenden Vorteile ist, daß sie viel löslicher als Campher sind:



Während das Hexeton nicht nur in seiner Anwendung, sondern auch chemisch und pharmakologisch durchaus zur Gruppe des Camphers gehört — diese beiden Substanzen sind ja Vertreter der hydroaromatischen Ketone und sogar isomer — besitzen Cardiazol und Coramin keinerlei chemische Beziehungen zum Campher, wenn man vielleicht von der merkwürdigen Ähnlichkeit der Molekelgewichte (152, 156 und 164) absieht. Ihre chemische Konstitution weist darauf hin, daß sie zur dritten der hier unterschiedenen Gruppen von excitierend wirkenden Stoffen gehören. Sie stehen als Basen dem Strychnin zweifellos näher als dem Campher.

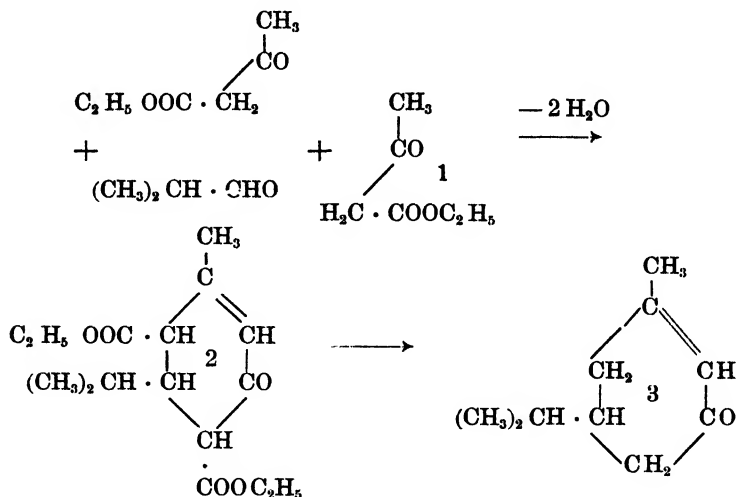
Hexeton.

Es ist also in dieser Untergruppe nur das „Hexeton“ zu besprechen. Seine Herstellung ist schon seit 1895 bekannt, aber seine campher-ähnliche analeptische Wirkung wurde erst 27 Jahre später entdeckt. Es wirkt 2—4mal so stark wie Campher und ist in Wasser nicht löslich; eine klare Hexeton-Lösung erhält man aber mit Natrium-salicylat²⁵⁾.

Zur Hexeton-Darstellung kondensiert man bei Temperaturen unter 0° ein Molekül Isobutyl-aldehyd mit zwei Molekülen Acetessigester (1, S. 140) in Gegenwart organischer Basen, wie Diäthylamin oder Piperidin. Der dabei zunächst gebildete Isobutyliden-diacetessigester geht bei der Behandlung mit Säuren oder Alkalien in Hexeton-dicarbon-säureester (2) über. Kocht man die saure oder alkalische Lösung, dann wird unter Alkohol- und Kohlendioxyd-Abspaltung das 3-Methyl-5-isopropyl- Δ^2 -keto-R-hexen, eben das Hexeton (3), erhalten²⁶⁾.

²⁵⁾ D.R.P. 386 486 (1923); C. 1924, I 2633.

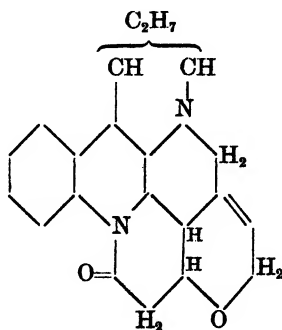
²⁶⁾ E. Knoevenagel, A. 288, 323 (1895); C. 1896, I 298.



Die Stellung der Isopropyl-Gruppe und der Ketogruppe zueinander darf nicht geändert werden, ohne daß die Campherwirkung ganz verschwindet. Dasselbe ist der Fall, wenn die Isopropyl- durch eine normale Propyl-Gruppe ersetzt wird.

C. Strychnin-Gruppe.

Zu den excitierend wirkenden Alkaloiden gehört vor allem das Strychnin, das in der Brechnuß enthalten ist. Man gewinnt es durch Extraktion der aufgeweichten und zerquetschten Nüsse mit Alkohol, Ausfällen der Verunreinigungen mit Blei-acetat, Entbleien der Lösung mit Schwefelwasserstoff und Ausfällen des Strychnins (und Brucins) mit Kalkmilch oder Magnesia²⁷⁾. Nach neueren Forschungen liegt dem



²⁷⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 224.

Strychnin ein Isochinolin-Ring zugrunde, und man glaubt²⁸⁾, daß dem Alkaloid die nebenstehende Formel zukomme. An eine Synthese dieses Stoffes, der als Nitrat in Mengen von einem halben Milligramm schon deutlich erregend wirkt und als Nervenstimulans gegeben wird, kann vorläufig noch nicht gedacht werden.

Schon oben wurden die beiden synthetischen Basen, „Cardiazol“ und „Coramin“ genannt, die chemisch und in gewisser Weise auch pharmakologisch dem Strychnin nahe stehen, sonst aber im gesamten Indikationsgebiete des Camphers sich neben Hexeton so bewährt haben, daß man sie für gewöhnlich mit Campher und Hexeton gemeinsam genannt findet.

Cardiazol.

Cardiazol wirkt schwächer als Hexeton, aber man soll bei ihm die schweren Krampfstände, die man diesem zuschreibt²⁹⁾, nicht beobachten. Zu seiner Synthese wird Cyclohexanon (1, S. 142) mit überschüssiger Stickstoffwasserstoffsäure in Äther oder Benzol mit einem wasserentziehenden Mittel, wie Phosphor-pentoxyd, Salzsäure-Gas, Zinkchlorid oder dergl.³⁰⁾ unter Kühlung behandelt. Intermediär entsteht dabei durch Zerfall eines Moleküls Stickstoffwasserstoffsäure in Stickstoff und den Imino-Rest unter Anlagerung des letzteren an den Ring ein Zwischenstoff (2). In Gegenwart der überschüssigen Stickstoffwasserstoffsäure und der wasserabspaltenden Mittel wird aus ihm und einem weiteren Molekül Stickstoffwasserstoffsäure unter Wasserabspaltung ein Tetrazol-Derivat, das α - β -Cyclo-pentamethylen-tetrazol oder Cardiazol (3) gebildet, das in 70% der theoretischen Ausbeute entsteht. Ist bei der Umsetzung zwischen Cyclohexanon und Stickstoffwasserstoffsäure die letztere nicht im Überschusse und auch kein wasserentziehendes Mittel in der Lösung vorhanden, dann wird das Zwischenprodukt (2) einfach in das ϵ -Leucin-laktam umgewandelt, das man tautomer nach Formel 4 bzw. 5 formulieren kann³¹⁾.

²⁸⁾ K. N. Menon, W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, Journ. chem. Soc., London 1930, 830; C. 1930, II 916.

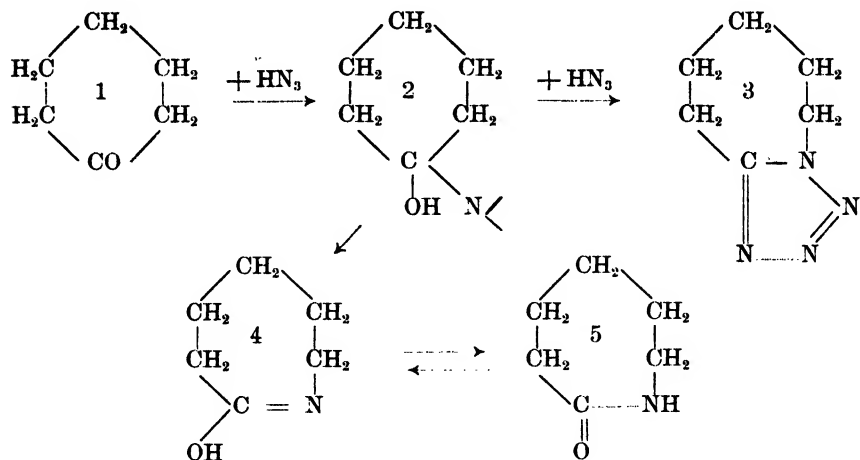
E. Späth u. H. Bretschneider, B. 63, 2997 (1930); C. 1931, I 622

²⁹⁾ Siehe dazu aber: W. I. R. Camp, Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics 33, 81 (1928); C. 1928, II 467.

³⁰⁾ A.P. 1 564 631 (1925); C. 1926, I 2511.

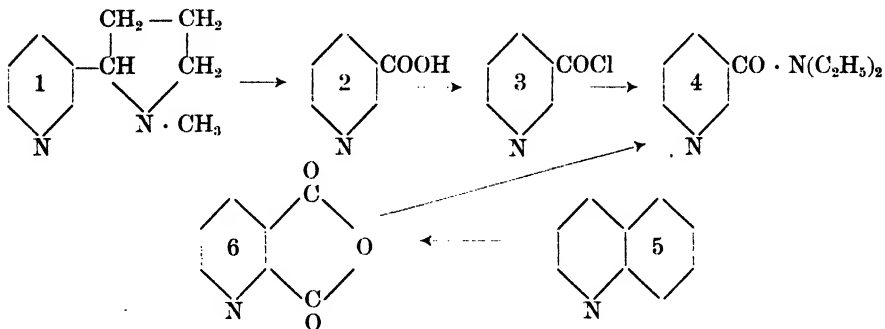
A.P. 1 599 493 (1926); C. 1926, II 2850.

³¹⁾ K. F. Schmidt, B. 57, 704 (1924); C. 1924, I 2603.



Coramin.

Die Synthese des Coramins bietet nichts besonders Bemerkenswertes.



Aus Nikotin (1), dem Alkaloid des Tabaks, das verhältnismäßig sehr billig in großer Menge zur Verfügung steht, kann am besten durch Oxydation mit Salpetersäure Nikotinsäure gewonnen werden (2)³²⁾, die man mit Thionylchlorid in das Chlorid verwandelt (3). Erhitzt man das Nikotinsäure-chlorid mit Diäthylamin-hydrochlorid zwei Stunden im Ölbad auf 160° , so entsteht das Diäthylamid der Nikotinsäure oder „Coramin“ (4)³³⁾. Es ist ein helles Öl, dessen Wirkung zwischen der des Camphers und der des Coffeins liegt. Ein anderes Verfahren der Coramin-Synthese beruht auf der Umsetzung des aus Chinolin (5) erhältlichen Pyridin-2,3-dicarbonsäure-

³²⁾ Organic Syntheses, J. Wiley and Sons (New York, 1925), 4, 49.

³³⁾ D.R.P. 351 085 (1922); Frdl. 14, 538; C. 1922, IV 46.

anhydrides (6) mit Diäthylamin. Beim Erhitzen spaltet es unter Amidbildung Kohlendioxyd ab³⁴⁾.

Interessant ist, daß die Dialkyl-amide der Nikotinsäure in ihrer Wirkung sehr verschieden sind. Das Dimethyl-, Dipropyl-, Diisobutyl- und das Diallyl-amid sind erheblich schwächer wirksam als das Diäthyl-amid. Ob sich hierbei eine Wirkung der veränderten Molekülgröße zeigt, oder ob die Wirksamkeit des Coramins durch seine auch sonst bekannte Sonderstellung bedingt ist, mag dahingestellt bleiben.

VII. Antiseptica und Chemotherapeutica.

Im letzten Abschnitt werden Arzneimittel zur Bekämpfung von Krankheiten, die durch Mikroben hervorgerufen werden, besprochen. Seit rund 50 Jahren hat es sich immer mehr gezeigt, daß eine große Anzahl von Krankheiten von den niedersten Tieren und Pflanzen hervorgerufen wird. Viele dieser kleinen Lebewesen stören den Körper ihres Wirtes zwar kaum; manche leben in einer für beide Teile nutzbringenden Gemeinschaft, aber eine große Anzahl ruft im hochorganisierten Zellstaat die allerschwersten Erkrankungen hervor.

Unter den gefährlichen pflanzlichen Parasiten steht die Gruppe der Spaltpilze an vorderster Stelle; sie umfaßt mehrere Dutzend verschiedener Krankheitserreger oder pathogener Bakterien. Ihre erste Familie sind die Kugelbakterien, die Eiterungen, Blutvergiftungen, Furunkel, Tripper und Gehirnhautentzündung verursachen. Zu den Schraubenbakterien gehören die Choleravibrionen und die Spirochäten, deren bekanntester Vertreter der Erreger der Syphilis ist. Die Familie der sporenfreien Stäbchenbakterien umfaßt vom Influenza- über das Pest-, Rotz-, Ruhr-, Typhus- bis zum Rotlauf-Bakterium eine lange Reihe höchst gefährlicher Kleinlebewesen. Sporentragende Stäbchenbakterien endlich sind die Ursachen des Gas- und Milzbrandes und des Starrkrampfes.

Neben all diesen Spaltpilzen gibt es noch verschiedene pflanzliche Krankheitserreger, die schon den höheren Pilzen näher stehen. Zu diesen dünnfädigen, chlorophyll-freien, astbildenden Organismen gehören die Erreger der Diphtherie, der Tuberkulose und der Lepra.

³⁴⁾ Schwz.P. 114 376 (1925); C. 1926, II 828.

Wir kennen schließlich noch eine größere Anzahl von Krankheiten, wie die Masern, den Scharlach, die Hundswut, das Fleckfieber, die Maul- und Klauenseuche u. a., deren filtrierbare Infektionserreger so unendlich klein sind, daß man sie noch gar nicht klassifizieren konnte.

Zu diesen pflanzlichen Schmarotzern kommen nun noch solche aus der Reihe der niedersten Tiere, der Einzeller oder Protozoen. Die Amöbenruhr und die Malaria sowie die Krankheiten, die von mikroskopisch kleinen Geißeltierchen oder Trypanosomen hervorgerufen werden, gehören hierher. Die meisten Trypanosomen-Erkrankungen oder Trypanosen sind allerdings Tierkrankheiten, wie die Surra in Indien, die Nagana und die Beschälseuche der Pferde. Eine Trypanose befällt aber auch den Menschen und hat große Gebiete Afrikas unbewohnbar gemacht, das ist die Schlafkrankheit.

Aus dieser kurzen Übersicht geht wohl klar hervor, daß die parasitären Erkrankungen ganz außerordentlich verschiedene Ursachen haben können. Es ist von vornherein einzusehen, daß die Vernichtung eines ganz bestimmten, gefährlichen Schmarotzers ein außerordentlich schwer zu erreichendes Ziel sein wird. Denn es muß naturgemäß bei jeder Behandlung eine Benachteiligung anderer nützlicher und ungefährlicher Mikroben und vor allem eine Schädigung des Wirtskörpers unbedingt vermieden werden. Wie so häufig hat der Zufall in diesem Kampfe zur Auffindung einiger spezifisch wirksamer Mittel geführt. Die Behandlung mancher parasitärer Krankheit erlernte man, ehe man ihre Ursache wußte. So kennen wir z. B. bis heute noch nicht den Erreger des Gelenkrheumatismus; trotzdem entdeckte man die spezifische Wirkung der Salicylsäure (s. S. 69) auf diese Krankheit schon verhältnismäßig zeitig. Auch die Bekämpfung der Malaria durch Chinin ist ebenso wie die Behandlung der Syphilis mit Quecksilber-, Jod- und Arsen-Derivaten ein weiteres Beispiel dafür.

Eine systematische Suche nach Substanzen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten hatte erst Sinn, als man gelernt hatte, Mikroben zu züchten und zu untersuchen. Die Forschungen eines Pasteur, Robert Koch, Paul Ehrlich und vieler anderer waren nötig, ehe die Chemie erfolgreich an die Schaffung von Mitteln zur Bekämpfung parasitärer Erkrankungen gehen konnte.

Bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten muß man zunächst zwischen solchen Stoffen unterscheiden, die zur allgemei-

nen Desinfektion dienen, und denen, die auf der Haut, in Wunden, im Magen und Darm usw. die Mikroben unschädlich machen. Die letzteren, die Oberflächen-Antiseptica, dürfen natürlich auch bei einem zufälligen Eindringen in den Wirts-Organismus diesen in keiner Weise schädigen.

Eine dritte Gruppe von Mitteln zur Bekämpfung parasitärer Krankheitserscheinungen wird dem menschlichen bzw. tierischen Organismus vollkommen einverleibt, was meistens durch Injektion, mitunter auch durch Einnehmen geschieht. Diese Stoffe dürfen nur den Krankheitserreger selbst treffen, ohne im Gesamtorganismus irgendwelchen Schaden anzurichten. Solche inneren Antiseptica nennt man Chemotherapeutica. Ihre Auffindung ist eins der höchsten Ziele für die Arzneimittelsynthese; denn sie beeinflussen nicht nur die Krankheitssymptome, sie sind nicht nur Arzneimittel, sondern wirkliche Heilmittel.

Eine Trennung zwischen den Mitteln für die allgemeine Desinfektion, den Oberflächen-Antiseptics und den Chemotherapeutics ist sehr schwer durchzuführen, denn häufig gehen die Anwendungsgebiete stark ineinander über. Im großen und ganzen sollen in der ersten Hauptgruppe zunächst die Stoffe behandelt werden, die zur allgemeinen Desinfektion dienen. Hierher gehören die Phenole, das Formalin, jod-, brom- und chlorhaltige Substanzen, auch Schwermetallsalze, vor allem des Quecksilbers. Die dann weiterhin behandelten Schwefel-Verbindungen sind spezifisch wirkende Oberflächen-Antiseptica. Zu derselben Gruppe gehören die Silber-Verbindungen, die im wesentlichen zur Bekämpfung des Trippers angewendet werden. Mit den quecksilber- und gold-organischen Substanzen, die gegen Syphilis und Tuberkulose benutzt werden, kommen die ersten Chemotherapeutica zur Besprechung, denen sich Arsen-, Antimon- und Wismut-Verbindungen anschließen. In einer weiteren Gruppe von antiseptisch und chemotherapeutisch wichtigen Stoffen muß auf die Chinin-Derivate und das „Plasmochin“ eingegangen werden, die die einzigen Waffen gegen die Malaria darstellen. Starke Desinfektionskraft gegenüber verschiedenen Krankheitserregern fand man in neuerer Zeit auch unter den Acridin-Derivaten. Schließlich ist im Zusammenhange mit alten Erfahrungen über die Wirkung von organischen Farbstoffen auf Trypanosen die großartige Auffindung des „Germanins“ in diesem Schlußkapitel zu erwähnen.

A. Phenole, Formaldehyd, Halogen- und Schwefel- sowie schwermetallorganische Verbindungen.

1. Phenole.

Als die Erkenntnis der Gefährlichkeit von Mikroorganismen zu den ersten chemischen Bekämpfungsmitteln führte, dachte man naturgemäß nur an eine allgemeine Desinfektion. Von Lord Lister wurde am Anfang der antiseptischen Wundbehandlung als allgemeines Desinfiziens nur Phenol benutzt. Noch viele Jahre nachher blieb es in der Hand seiner Schüler das Antisepticum, bis die moderne aseptische Wundbehandlung einsetzte. Phenol hat aber den großen Nachteil, daß es stark ätzt, was m-Kresol nicht tut.

Unzählige Untersuchungen über die dem Phenol nahestehenden Substanzen sind durchgeführt worden, um zu noch wirksameren und dabei unschädlicheren Desinfektionsmitteln zu kommen. Man stellte hierbei den Grundsatz auf, daß die Wirkung chemischer Substanzen auf Mikroben scharf nach folgenden Begriffen zu unterscheiden sei¹⁾: Wird bei Anwendung eines Präparates keine Vermehrung der Bakterien beobachtet, so spricht man von Abschwächung oder Asepsis. Kommt es durch die chemische Substanz zu einer Vernichtung der Mikroben, ohne ihre Dauerformen (Sporen) zu beseitigen, dann spricht man von einer Antisepsis. Wenn durch ein Präparat auch die Sporen vernichtet werden, dann erst darf man von Sterilisation oder Desinfektion reden. Allerdings ist eine so scharfe, wissenschaftliche Begriffsabgrenzung in der Praxis nicht üblich. Man spricht in der Chirurgie von Antisepsis, wenn man Operationsfeld, Instrumente und Hände durch Chemikalien keimfrei macht, von Asepsis, wenn man die Einschleppung von Krankheitskeimen überhaupt zu verhüten sucht.

Lysol.

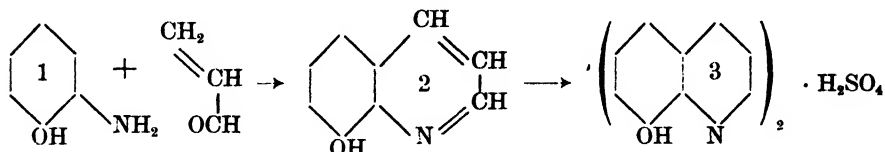
Um die phenol-ähnlichen Stoffe, wenn nicht in Lösung, so doch in Emulsion anwenden zu können, werden sie meist in Form von Seifen in den Handel gebracht. Das bekannte „Lysol“ ist eine solche Kresol-Seifenlösung, die durch Kochen einer Mischung von Teeröl mit Leinöl und wässrig-alkoholischer Kalilauge hergestellt wird; dabei werden die Kresole in der entstandenen Seife emulgiert²⁾.

¹⁾ K. B. Lehmann u. R. O. Neumann, Bakteriologie (Lehmann, München 1927) II 34.

²⁾ D.R.P. 52 129 (1889); Frdl. 2, 538; C. 1890, II 896.

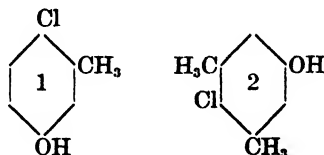
Chinosol.

Über die Synthese der verschiedenen Desinfektionsmittel vom Phenol-Typus ist sonst nichts chemisch Interessantes zu erwähnen. Ganz verschiedene Phenole hat man einzuführen versucht: Guajakol, Pyrogallol, Naphthol, Oxy-chinolin sind als besonders gute Desinfektionsmittel angewendet worden. Das o-Oxy-chinolin wird heute noch als Sulfat unter dem Namen „Chinosol“ benutzt. Man stellt es aus o-Amino-phenol (1), Glycerin, Schwefelsäure, Nitro-phenol und Natriumsulfat nach der Skraup'schen Synthese her. Aus dem Glycerin und der Schwefelsäure entsteht dabei Acrolein, das sich mit dem o-Amino-phenol (1) zu 8-Oxy-chinolin (2) kondensiert. Das Nitrophenol wird gleichzeitig reduziert, so daß die zwei überschüssigen Wasserstoffatome abgefangen werden. Chinosol ist nicht, wie anfangs angenommen wurde, eine Sulfonsäure des o-Oxy-chinolins, sondern das neutrale Sulfat (3)*). Es bildet sich in alkoholischer Lösung aus dem o-Oxy-chinolin beim Zugeben von 90-proz. Schwefelsäure*).



Sagrotan.

Die Halogen-Derivate der Phenole haben sich als ganz besonders wirksame Desinfektionsmittel erwiesen. Ihre keimtötende Kraft übertrifft die des Phenols um das mindestens Zehnfache. Eines der wirksamsten Präparate dieser Art ist das „Sagrotan“. Es stellt eine Mischung von p-Chlor-m-kresol (1) und symmetrischem p-Chlor-

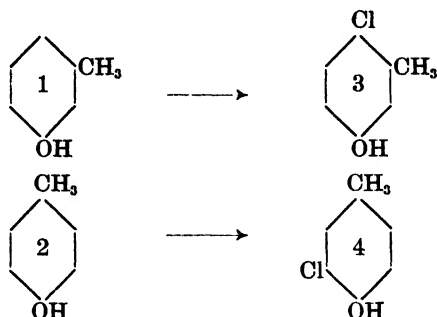


xylenol (2) in Seifenlösung dar. Dieses Präparat soll die doppelte Wirksamkeit wie die gleiche Menge jeder der beiden Komponenten für sich allein haben. Es wird in 0,25—1-proz. Lösung zur Desinfektion der Hände und Instrumente und zu Scheidenspülungen benutzt, ist von

*) C. Brahm, Ztschr. physiol. Chem. 28, 439 (1899); C. 1900, I 50.

*) D.R.P. 187 943 (1907); Frdl. 8, 1198; C. 1907, II 2001.

angenehmerem Geruch als Lysol und dabei weniger giftig. Zu Desinfektionen des tuberkulösen Auswurfs ist es allerdings nicht geeignet.



Zur Gewinnung des p-Chlor-m-Kresols chloriert man das technische Gemisch des m- (1) und p-Kresols (2) mit Sulfuryl-chlorid, wobei ein Gemisch von 1,3,6- (3) und 1,4,6-Chlor-kresol (4) entsteht. Wird dieses mit konzentrierter Schwefelsäure bei 100° sulfuriert, dann erhält man nur die Sulfonsäure des 1,3,6-Chlor-kresols, die sich mit Kochsalz als Natriumsalz abscheiden läßt. Aus dem Natriumsalz dieser Sulfonsäure wird durch Erhitzen mit 75-proz. Schwefelsäure das reine 1,3,6-Chlor-kresol⁵⁾ regeneriert.

2. Formaldehyd-Verbindungen.

Formaldehyd, Formamin.

Formaldehyd ist aus Methanol durch Oxydation mit Luft-sauerstoff an Kupfer- oder Silberdraht-Netz herstellbar. Er wird als Gas oder in wässriger Lösung zur Desinfektion von Räumen sowie in Gestalt seines Polymeren, des Trioxy-methylens, an Eiweiß, Stärke und dergl. gebunden, zu Wundstreupulvern benutzt. Das bekannte „Formamin“ ist eine Zuckerverbindung des Formaldehyds zur Desinfektion von Mund und Rachen. Zu seiner Darstellung wird in einer Traubenzucker-Schmelze Milchzucker aufgelöst und in die Lösung Para-formaldehyd eingetragen⁶⁾.

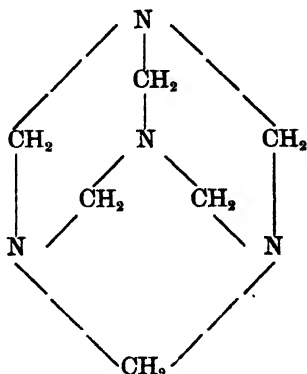
Urotropin.

Zur Desinfektion der Harnwege wird Formaldehyd in Gestalt von Hexamethylen-tetramin unter dem Namen „Urotropin“

⁵⁾ D.R.P. 233 118 (1911); Frdl. 10, 150; C. 1911, I 1263.

⁶⁾ D.R.P. 289 342 (1915); Frdl. 12, 647; C. 1916, I 194.

D.R.P. 289 910 (1915); Frdl. 12, 648; C. 1916, I 318.



benutzt, das durch Eindampfen von Formaldehyd-Lösung mit Ammoniak bei Unterdruck gewonnen wird. Die obenstehende Formel ist zwar physiko-chemisch und röntgenologisch „bewiesen“; trotzdem wird ihre Symmetrie so vielen rein chemischen Tatsachen nicht gerecht, daß man mit Recht noch immer an ihr zweifelt. Vom Hexamethylen-tetramin, das äußerst leicht mit den verschiedensten organischen Substanzen Anlagerungsprodukte bildet, sind zahlreiche Molekularverbindungen hergestellt worden; die Wirkung des Urotropins und aller ähnlicher Substanzen ist nur davon abhängig, in welchem Maße im Körper Formaldehyd frei wird.

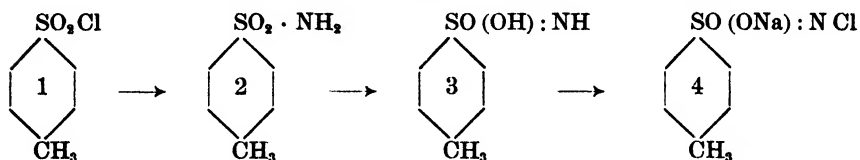
3. Halogenhaltige Desinfektionsmittel.

Zur Massendesinfektion benutzt man seit langem Chlorkalk bzw. Hypochlorit-Lösungen, die auch heute noch wegen ihrer Billigkeit in gewissen Fällen durch andere Mittel nicht zu verdrängen sind. Die Desinfektionskraft des Chlorkalkes bzw. der Hypochlorit-Lösung wird durch die oxydierende Wirkung des positiv geladenen Chloratoms bedingt; viele organische Ersatzstoffe dieser anorganischen Mittel beruhen auf demselben Prinzip.

Chloramin T.

Das bekannteste organische Präparat dieser Art ist das „Chloramin T“. Man erhält bei der Saccharin-Darstellung beim Sulfurieren von Toluol neben der o-Toluol-sulfonsäure noch p-Toluol-sulfonsäure als höchst unerwünschtes Nebenprodukt. Die Trennung dieser beiden Substanzen geschieht meistens erst nach der Chlorierung der Sulfonsäure-Gruppe. In Saccharin-Fabriken fällt daher vor allem p-Toluol-sulfonsäure-chlorid (1, S. 150) an, dessen Beseitigung Schwierigkeiten bereitet, da man damit Kanäle und Flüsse nicht verunreinigen darf. Mit

Ammoniak entsteht aus p-Toluol-sulfonsäure-chlorid das Sulfonsäure-amid (2), das das Ausgangsmaterial für die Chloramin-T-Fabrikation ist⁷⁾. p-Toluol-sulfonsäure-amid wird dazu mit einer 5-proz. Natrium-hypochlorit-Lösung erhitzt und das Chloramin T aus der Flüssigkeit mit Natriumchlorid ausgesalzen⁸⁾. Nach einem neueren Verfahren stellt man aus dem Calciumsalz des p-Toluol-sulfon-chloramids besser mit Magnesium-chlorid das Magnesiumsalz her, das krystallisiert und ebenso wie die Natrium-Verbindung wirkt⁹⁾. Das Verhalten dieser Chloramidsalze läßt sich am besten erklären, wenn man sie als Derivate der Aci-Form (3) des Sulfonsäure-amides formuliert¹⁰⁾.



Das Chloramin T (4) ist also das Salz des p-Toluol-sulfonsäure-amids, in dem das Wasserstoffatom der Iminogruppe durch positives Chlor ersetzt ist; schon 1905 wurde es hergestellt, aber erst im Weltkrieg hat man es als Wundantisepticum eingeführt. Seine Lösungen sind beim Aufbewahren im Dunkeln sehr beständig und werden für alle möglichen Desinfektionszwecke verwandt. „Activin“, „Miamin“, „Clorina“, „Balcloclorina“, „Hydrosept“, „Sputamin“ sind andere Namen für das gleiche Präparat, die teilweise noch mit anderen Zusätzen versehen sind. Für die Hygiene der Frau kommt es als „Gynäclorina“ parfümiert in den Handel.

Dibromin.

Ein interessantes Bromderivat, dessen Wirksamkeit natürlich auch auf der leichten Abspaltung von positiv geladenem Halogen beruht, ist das in Amerika gebrauchte „Dibromin“. Man erhält es bei der Einwirkung von Brom auf Barbitursäure, die aus Malonester und Harnstoff mit Natriumalkoholat in alkoholischer Lösung hergestellt wird¹¹⁾.

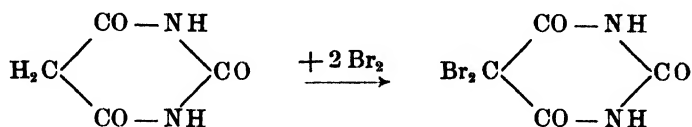
⁷⁾ W. Herzog, Die Verwendung der Nebenprodukte der Saccharinfabrikation, Sammlg. Ahrens-Herz, (F. Enke, Stuttgart, 1927) 29, 168.

⁸⁾ D.R.P. 390 658 (1924); Frdl. 14, 1426; C. 1924, II 888.

⁹⁾ D.R.P. 422 076 (1925); C. 1926, I 2841.

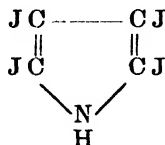
¹⁰⁾ N. O. Engfeldt, Ztschr. physiol. Chemie 126, 3 (1923); C. 1923, III 40.

¹¹⁾ S. Gabriel u. I. Colman, B. 37, 3657 (1904); C. 1904, II 1416.



Jodoform, Jodol.

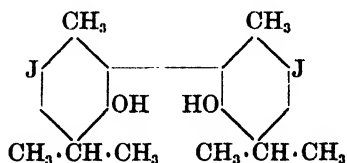
Jodhaltige Desinfektionsmittel sind ganz besonders zahlreich. Das Jod besitzt ja schon in elementarer Form eine ausgezeichnete antibakterielle Wirkung, wie aus seiner Verwendung in alkoholischer Lösung als „Jodtinktur“ hervorgeht. Das schon sehr lange bekannte „Jodoform“, dessen Darstellung aus Alkohol, Jod und Kalilauge äußerst einfach ist, hat aber neben seiner Desinfektionskraft verschiedene unangenehme Eigenschaften. Abgesehen von seinem Preise, riecht es aufdringlich und verursacht bei manchen Menschen Ekzeme. Es ist daher nicht verwunderlich, daß kaum für ein anderes Arzneimittel so viele Ersatzpräparate geschaffen wurden wie für Jodoform. Nur drei dieser vielen Jodoform-Ersatzmittel seien genannt. Eines der ältesten ist das „Jodol“, ein Tetrajod-pyrrol. Zu



seiner Darstellung wird Pyrrol in alkalisch-wässriger Lösung mit Jodlösung behandelt¹²⁾.

Aristol.

Ein anderes, älteres, aber auch heute noch viel verwandtes Jodpräparat ist das „Aristol“, das zur Behandlung von Brandwunden, Ekzemen, Lupus usw. dient. Auch bei Spätformen der Syphilis wird es angewendet. Man erhält Aristol durch Fällen von alkoholischer



¹²⁾ D.R.P. 35 130 (1885); Frdl. 1, 222; C. 1886, 385.

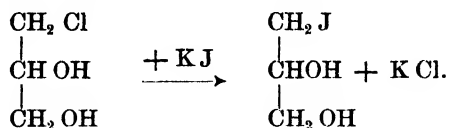
D.R.P. 38 423 (1886); Frdl. 1, 223; C. 1887, 423.

Siehe dazu: G. E. R. Branch u. H. E. H. Branch, Journ. Amer. chem. Soc. 46, 2469 (1924); C. 1925, I 383.

Thymol-Lösung mit Jod-Jodkalium. Der ausfallende gelbliche Niederschlag wird bei mäßiger Temperatur getrocknet¹³⁾. Wahrscheinlich ist das Aristol eine Dithymol-Verbindung, die in p-Stellung zu den Hydroxyl-Gruppen zwei Jodatome enthält und in der die beiden Thymol-Reste in o-Stellung zu den Hydroxylen aneinander gebunden sind¹⁴⁾.

J o t h i o n.

Schließlich sei noch das „J o t h i o n“ erwähnt, ein Jod- α -dioxypropan, das aus α -Chlorhydrin mit etwas mehr als der berechneten Menge eines Alkali- oder Erdalkali-jodides dargestellt wird. Es wird wie die anderen Jodoformersatzmittel verwendet¹⁵⁾:



4. Schwefelhaltige Verbindungen.

I c h t h y o l.

Eines der ältesten schwefelhaltigen, organischen Desinfektionsmittel ist das „I c h t h y o l“. Zu seiner Gewinnung geht man von einem in Tirol natürlich vorkommenden, bituminösen Schiefer aus, der trocken destilliert wird. Wenn das anfallende Öl mit Schwefelsäure versetzt wird, bildet sich eine Sulfonsäure, die man nach Lösen in Wasser mit Kochsalz aussalzt¹⁶⁾. Das Ammoniumsalz dieser Sulfonsäure wird als Ichthyol seit langem bei verschiedenen Hauterkrankungen gebraucht. Außer seiner antiseptischen Wirkung kommt ihm und ähnlichen schwefelhaltigen Präparaten eine juckreiz-lindernde und vor allem eine spezifische Wirkung auf die Krätzmilbe (Scabies) zu.

M i t i g a l.

Auch auf rein synthetischem Wege hat man verschiedentlich versucht, geruch- und geschmacklose schwefelhaltige Präparate mit anti-

¹³⁾ D.R.P. 49 739 (1889); Frdl. 2, 505; C. 1890, I 368.

¹⁴⁾ E. Moles u. M. Marquina, Anales Soc. Espanola Fisica Quim. II, 17, 59 (1919); C. 1919, IV 811.

¹⁵⁾ D.R.P. 291 541 (1916); Frdl. 12, 642; C. 1916, I 913.

D.R.P. 291 922 (1916); Frdl. 12, 643; C. 1916, I 1210.

¹⁶⁾ D.R.P. 35 216 (1885); Frdl. 1, 579.

septischer bzw. desinfizierender Wirkung herzustellen. Eines der neueren, das auch vor allem als Antiscabiosum dient, ist das „Mitigal“, ein Dimethyl-diphenylen-disulfid. Ihm wird vor allem nachgerühmt, daß es die Wäsche nicht beschmutzt.

5. Schwermetall-Verbindungen.

a) Quecksilber.

Der schädigende Einfluß, den Quecksilber auf Mikroben besitzt, ist schon seit langer Zeit bekannt. Das Mercuri-chlorid oder Sublimat, das meistens mit Natriumchlorid zusammen als Doppelsalz, und um die Lösungen kenntlich zu machen, mit einer Spur Eosin gefärbt zum Desinfizieren der Hände benutzt wird, ist ja eines der gebräuchlichsten, aber auch gefährlichsten Desinfektionsmittel.

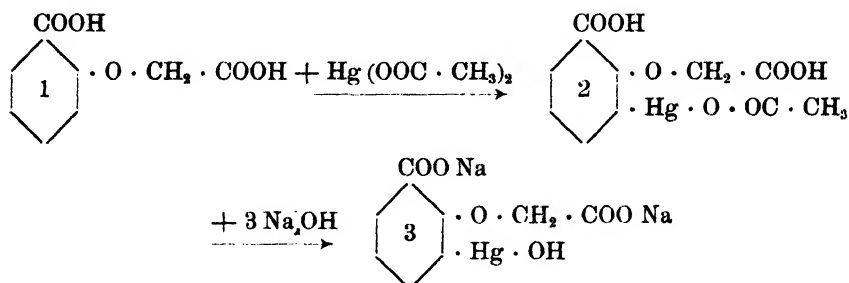
Daß das Quecksilber eine besonders starke Wirkung auf syphilitische Erkrankungen besitzt, erkannte man schon im Mittelalter. Es lag daher nahe, auch organische Quecksilber-Verbindungen chemotherapeutisch anzuwenden. Obgleich das Salvarsan die alte Behandlungsweise der Syphilis mit Jod und Quecksilber eigentlich hätte überflüssig machen müssen, ist heute noch eine kombinierte Quecksilber- und Arsen-Therapie üblich, und es erscheint nicht ausgeschlossen, daß organische Quecksilber-Verbindungen in Zukunft bei der Behandlung dieser Seuche eine größere Rolle spielen werden.

Da das Quecksilber aus seinen Salzen mit starken Basen sofort in Freiheit gesetzt wird, kommt es in dieser so lockeren Bindungsform naturgemäß für chemotherapeutische Zwecke nicht in Frage. Quecksilber läßt sich aber in aromatische Kerne ebenso leicht einführen wie etwa die Nitro- und Sulfo-Gruppe. Die entstehenden quecksilber-organischen Verbindungen sind erheblich ungiftiger als die Quecksilbersalze. Für Heilzwecke erwiesen sich vor allem Quecksilber-Verbindungen von Phenolen als praktisch brauchbar, die in der phenolischen Hydroxyl-Gruppe noch den Rest der Chloressigsäure (Tafel 1,11) enthalten; von den merkuriierten Phenoxyl-essigsäuren lassen sich bequem die Natriumsalze herstellen, die verhältnismäßig leicht löslich sind.

Merkurosal.

Das „Merkurosal“ ist ein solches Präparat, zu dessen Herstellung man von der Salicylsäure (Tafel 7,3) ausgeht, die in Gestalt

des Natriumsalzes ihres Amides¹⁷⁾ oder Anilides¹⁸⁾ mit chloressigsauren Salzen umgesetzt wird. Das so entstehende Amid bzw. Anilid läßt sich durch Kochen mit Ätzalkalien zur Salicyl-essigsäure (1) verseifen. Durch Lösen des Reaktionsproduktes (2) in Lauge und Einleiten von Kohlendioxyd in diese Lösung kann man Verunreinigungen und dimerkuriertes Produkt abtrennen. Mehrfaches Aufnehmen in Lauge und nachfolgende Fällung mit Alkohol ergibt unter Ersatz des Acetyl-Restes am Quecksilber durch Hydroxyl das Dinatriumsalz der Oxy-merkuri-salicylessigsäure (3). Merkurosal soll sehr wenig giftig sein und wird intravenös oder intramuskulär, vor allem bei sekundärer und tertiärer Syphilis angewandt.



Novasurol.

Entsprechende Präparate sind das „Novasurol“ und das „Salyrgan“, die als Diuretica schon kurz erwähnt worden sind (S. 132). Weitere Bedeutung besitzen die durch ihren therapeutischen Effekt auf die Syphilis.

Das Novasurol wird aus Chlor-phenol über die o-Chlor-phenoxylessigsäure und Umsetzen der entstandenen Verbindung mit Quecksilber-acetat gewonnen¹⁹⁾. Durch Behandeln mit Laugen wird der Acetyl-Rest abgespalten und dann die Oxy-mercuri-o-chlor-phenoxy-essigsäure mit einer wässrigen Lösung von barbitursaurem Natrium (2) erwärmt (s. S. 41). Sobald die Lösung klar geworden ist, wird sie bei Unterdruck eingengt und das Doppelsalz, das Novasurol (3), mit Alkohol ausgefällt²⁰⁾.

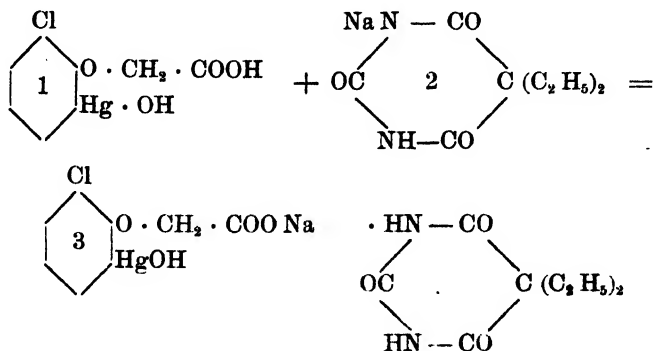
¹⁷⁾ D.R.P. 93 110 (1897); Frdl. 4, 1190; C. 1897, II 1016.

D.R.P. 110 370 (1900); Frdl. 5, 751; C. 1900, II 761.

¹⁸⁾ A.P. 1 513 115 (1924); C. 1925, I 1530.

¹⁹⁾ D.R.P. 261 229 (1913); Frdl. 11, 1105; C. 1913, II 193.

²⁰⁾ D.R.P. 264 267 (1913); Frdl. 11, 1106; C. 1913, II 1182.

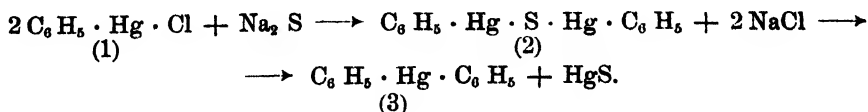


Salyrgan.

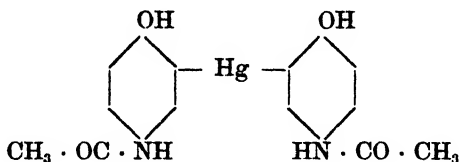
Neuerdings wird dem Novasurol wegen seiner geringeren Giftigkeit das „Salyrgan“ vorgezogen, das ebenso wie das Merkurosal ein Derivat der Salicyl-essigsäure ist. Es enthält im Carboxyl aber noch eine Allylamid-Gruppe.

Außer den Salzen und den Monoaryl- bzw. Monoalkyl-quecksilber-Basen kommen noch Verbindungen des Quecksilbers für chemotherapeutische Zwecke in Frage, in denen das Metall mit zwei aliphatischen oder aromatischen Resten verknüpft ist. Der einfachste Vertreter der Dialkyl-quecksilber-Verbindungen ist das Dimethyl-quecksilber, $\text{CH}_3 \cdot \text{Hg} \cdot \text{CH}_3$, eins der furchtbarsten Gifte, das schon beim Einatmen schwere Störungen des Nervensystems hervorruft. Merkwürdigerweise ist aber die Quecksilber-dipropionsäure, $\text{Hg}(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH})_2$, ganz ungiftig; da ihr Natriumsalz wasserlöslich ist, wurde von ihr und ähnlichen Verbindungen für die Therapie manches erwartet.

Während diese Hoffnungen aber gänzlich aufgegeben werden mußten, liegt es bei den Diaryl-quecksilber-Verbindungen anders. Vielleicht werden sie noch einmal erhebliches Interesse für den Kliniker gewinnen. Man erhält sie durch Behandlung von Aryl-quecksilber-Salzen mit Natriumsulfid, wobei sich intermediär ein komplexes Sulfid bildet, das in Diaryl-quecksilber und Quecksilbersulfid übergeht. Aus Phenyl-quecksilberchlorid (1) entsteht so mit Natriumsulfid z. B. Phenyl-quecksilbersulfid (2) und daraus Diphenyl-quecksilber (3):



Ein Derivat des Diphenyl-quecksilbers von der Konstitution:



soll den syphilitischen Schanker des Kaninchens bei Gaben unterhalb der giftigen Dosis zu heilen vermögen; für die Humantherapie haben sich allerdings bisher weder diese noch ähnliche Verbindungen verwenden lassen²¹⁾.

b) Silber.

Dem Silber kommen als Schwermetall in freier wie gebundener Form erhebliche antibakterielle Eigenschaften zu. In Form seines salpetersauren Salzes, des „Höllensteins“, benutzte man es lange für die Behandlung des Trippers, der Gonorrhöe. Diese Behandlung ist infolge der stark ätzenden Wirkung des Höllensteins unangenehm, so daß man die baktericide Kraft des Silbers in anderer Weise auszunutzen versuchte.

Protargol.

Bei der Anwendung kolloidalen oder an Eiweiß gebundenen Silbers ist die Wasserlöslichkeit und ein möglichst hoher Silbergehalt der Präparate von ausschlaggebender Wichtigkeit. Ein solches Silber-Eiweiß ist das seit über 30 Jahren benutzte „Protargol“. Es enthält über 8% Silber und ist stark baktericid, ohne eine Ätzwirkung zu besitzen. Zu seiner Darstellung wird eine Pepton-Lösung mit Silbernitrat gefällt und der Niederschlag mit Protalbus digeriert. Nach Eindampfen der entstandenen Lösung bei Unterdruck erhält man eine Silber-Verbindung, in der das Silber so fest gebunden ist, daß es durch Chlor-ionen nicht mehr nachgewiesen werden kann²²⁾.

c) Gold.

Gold-Verbindungen gelten als chemotherapeutisch wirksam gegen Tuberkulose, seit Robert Koch auf sie aufmerksam gemacht hat. Verschiedene Goldpräparate, die im Laboratoriums-Versuche die Entwicklung der Tuberkelbazillen hemmen, sind auch im Handel. Ob die Präparate allerdings bei der Behandlung der menschlichen Tuberku-

²¹⁾ E. FournEAU u. A. VILA, Journ. Pharmac. Chim. [7] 6, 433 (1912); C. 1913, I 20.

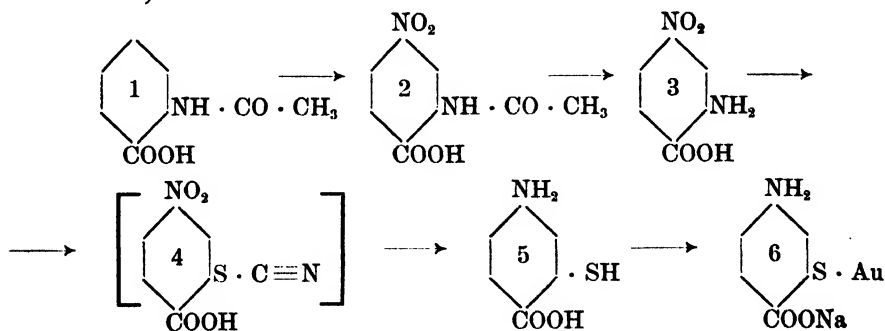
²²⁾ D.R.P. 105 866 (1897); C. 1900, I 523 und weitere Patente.

lose Erfolge zeitigen, ist umstritten. Es gibt erfahrene Tuberkulose-Ärzte, die überhaupt vor jeder Gold-Therapie warnen²³⁾.

Krysolgan.

Das „Krysolgan“ (6), das 50% Gold enthält, wirkt im Laboratoriumsversuch noch in einer Verdünnung von 1:10⁶ auf Tuberkelbazillen hemmend. Es ist eine wasserlösliche, aber in Lösung stark licht- und luftempfindliche Substanz.

Die zu seiner Herstellung benötigte 4-Amino-2-mercapto-benzol-1-carbonsäure (5) kann auf folgendem Wege gewonnen werden: die technisch leicht zugängliche Anthranilsäure wird acetyliert (1) und nitriert, wobei als einziges Nitro-Derivat die 4-Nitro-Verbindung entsteht (2), die mit Schwefelsäure entacetyliert wird (3)²⁴⁾. Aus der diazotierten 4-Nitro-2-amino-1-carbonsäure (3) erhält man beim Kochen mit Kupfer-rhodanid und Kalium-rhodanid intermediär die Rhodan-Verbindung (4), die in derselben Lösung sowohl an der Rhodan-, wie an der Nitro-Gruppe reduziert wird²⁵⁾. Wenn man die entstandene 4-Amino-2-mercapto-benzol-1-carbonsäure (5) mit Goldhalogen-Doppelsalzen, z. B. Kaliumaubromid, stehen läßt, so erhält man Krysolgan (6)²⁶⁾. Einfacher ist ein neueres Verfahren, bei dem man auch Aurisalze verwenden kann. Würde man die Reduktion des Au(3)-ions zum Au(1)-ion nicht unter Zuhilfenahme eines geeigneten Reduktionsmittels vornehmen, so würde sie auf Kosten eines Teiles der teuren Mercapto-säure vor sich gehen. Infolgedessen wendet man bei dieser Reaktion schweflige Säure oder deren Salze als Reduktionsmittel an²⁷⁾.



²³⁾ E. Hesse, Fortschritte der Therapie 1929, Heft 10.

²⁴⁾ H. Seidel, B. 34, 4350 (1901); C. 1902, I 313.

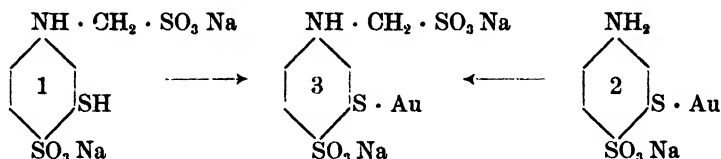
H. Seidel u. J. C. Bittner, Monatsh. Chem. 23, 415 (1902); C. 1902, II 359.

²⁵⁾ D.R.P. 377 914 (1923); Frdl. 14, 1374; C. 1923, IV 626.

²⁶⁾ E.P. 157 853 (1921); C. 1921, IV 260.

Solganal.

Ein ähnliches Präparat ist das „Solganal“ (3), das man entweder aus 4-Imino-methylen-natriumsulfit-2-mercapto-benzol-1-sulfonsäure (1) in wässrig-alkalischer Lösung mit Kaliumauribromid oder auch durch Einwirkung von Formaldehyd-bisulfit-natrium auf die 4-Amino-2-auro-mercapto-benzol-1-sulfonsäure (2) erhält²⁸⁾.



Solganal B.

Unter dem gleichen Namen Solganal mit dem Zusatz B erscheint in jüngster Zeit ein ganz anderes Goldpräparat zum gleichen Zweck auf dem Markte. Dieses „Solganal B“ ist eine Auro-thio-glukose, die noch erheblich größeren Goldgehalt (50%) als das Solganal (36,5%) besitzt. Es soll keine Reizung der Gewebe bewirken.

Neben den genannten Metallen sind sowohl für die äußere wie auch die innere Antisepsis noch sehr verschiedenartige organische Metall-Verbindungen erprobt worden. Es wurden Kupfer, Cadmium, Titan und Cer und noch andere Metalle in organische Verbindungen eingefügt, ohne daß Heilmittel von bleibendem Wert erhalten wurden.

B. Arsen-, Antimon- und Wismut-Verbindungen.

1. Aliphatische Arsen-Verbindungen.

Über kein Gebiet der Chemotherapie und vielleicht der Arzneimittel-Synthese überhaupt ist soviel gearbeitet worden, wie über das der organischen Arsen-Verbindungen. Bei ihnen lag der Schwerpunkt auf den aromatischen Vertretern dieser Körperklasse. Einleitend sollen aber einige Verbindungen des Arsens aus der aliphatischen Reihe besprochen werden, obgleich es sich bei ihnen nicht um Arzneimittel chemotherapeutischer Art handelt.

Arsenik, As_2O_3 , dieses gefährliche Gift, wird seit alten Zeiten benutzt, um z. B. beim Pferdehandel die Tiere ansehnlicher und feuriger erscheinen zu lassen. In den Alpenländern soll es Leute gegeben haben, die sich an den Arsenik-Genuß gewöhnten und durch die-

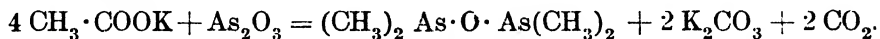
²⁷⁾ E.P. 265 777 (1927); C. 1927, II 1081.

²⁸⁾ A.P. 1 633 626 (1927); C. 1927, II 1082.

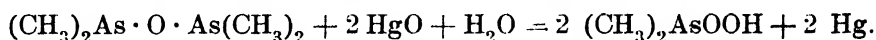
ses Gift ihre Leistungsfähigkeit zu steigern suchten. Wahrscheinlich haben alle aliphatischen Arsen-Verbindungen im Körper dieselbe Wirkung wie die Arsen- bzw. die arsenige Säure. Nur wird durch die Einfügung eines aliphatischen Radikals die Giftigkeit herabgesetzt und die Wirkung verzögert. Die Blutkörperchen werden durch solche Substanzen vermehrt und infolgedessen gibt man aliphatische Arsen-Verbindungen bei Ermattungszuständen der verschiedensten Art.

Als erste aliphatische Arsen-Verbindung wurde von französischer Seite die Kakodylsäure, $(\text{CH}_3)_2\text{AsOOH}$, bzw. das Natriumkakodylat, als Anregungsmittel, aber auch für die Behandlung der Malaria, der Tuberkulose, der Syphilis und des Krebses empfohlen. In der Kakodylsäure ist das Arsen allerdings so fest gebunden, daß seine Abspaltung im Körper nur zu einem ganz kleinen Bruchteil eintritt.

Ausgangsmaterial für die Kakodylate ist die Cadetsche Flüssigkeit, die 1860 bei der Destillation von Kaliumacetat mit Arsenik entdeckt wurde:

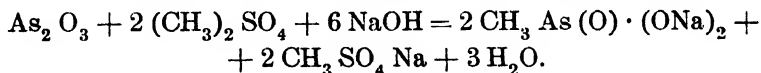


Sie besteht zum größten Teile aus Bis-[dimethylarsen]-oxyd, das man zur Herstellung der Kakodylsäure im Kohlensäure-Strome rektifiziert und unter Wasser mit Quecksilberoxyd oxydiert:



Arrhenal.

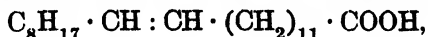
Auch Methyl-arsinsäure, die man durch Methylieren von arseniger Säure mit Dimethylsulfat erhält²⁹⁾, wird in der Form ihres Dinatrium-Salzes unter dem Namen „Arrhenal“ in Frankreich angewandt:



Neben der Mono- und der Dimethyl-arsinsäure haben sich Arsen-Derivate von ungesättigten Säuren eingeführt: das „Elarson“ und das „Solarson“. Beide Präparate besitzen den Vorzug, daß sie leichter vertragen werden, ungiftiger sind und bei ihrer Verwendung nicht der widerliche Knoblauchgeruch in der Ausatemungsluft auftritt, den man sonst nach dem Einnehmen von Kakodylaten beobachtet.

Elarson.

Man erhält aus dem Rüböl die sog. Erucasäure,

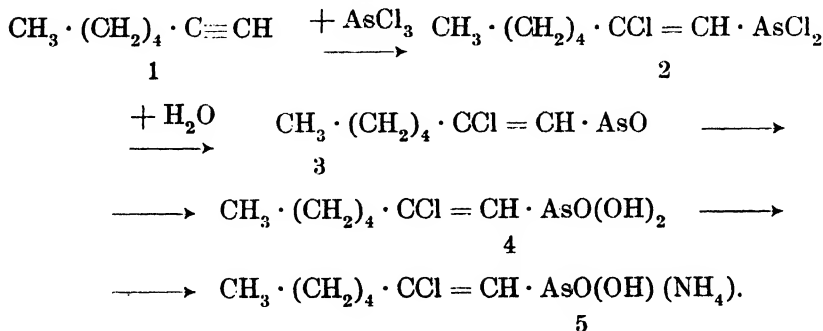


²⁹⁾ D.R.P. 404 589 (1924); Frdl. 14, 1337; C. 1927, II 1082.

an deren Doppelbindung sich zwei Bromatome anlagern lassen: $C_8H_{17} \cdot CHBr \cdot CHBr \cdot (CH_2)_{11} \cdot COOH$. Erhitzt man dieses Dibromid mit alkoholischer Kalilauge, dann entsteht die Behenolsäure, $C_8H_{17} \cdot C \equiv C \cdot (CH_2)_{11} \cdot COOH$, an deren dreifache Bindung sich Arsen-trichlorid beim Erhitzen leicht anlagern läßt. Behandelt man das entstandene Produkt mit Lauge, so erhält man eine Säure, die Arsen und Chlor in ziemlich konstantem Verhältnis enthält. Ihr Strontiumsalz ist unter dem Namen „Elarson“ im Handel³⁰⁾.

Solarson.

Das „Solarson“ ist das Monoammonium-Salz der Heptin-chlor-arsinsäure (5). Man geht zu seiner Darstellung von Heptin (1) aus, das man z. B. aus n-Amyl-propionsäure, $CH_3 \cdot (CH_2)_4 \cdot C \equiv C \cdot COOH$, durch Erhitzen bei Gegenwart von Dimethylamin auf 150° erhält³¹⁾. An das Heptin läßt sich Arsen-trichlorid beim Kochen anlagern. Mit Wasser entsteht aus dem Anlagerungsprodukt (2) Heptin-chlor-arsenoxyd (3), das durch Oxydation mit Wasserstoff-superoxyd in Heptin-chlor-arsinsäure (4) übergeht³²⁾.



Der Vorteil des Solarsons gegenüber dem Elarson besteht vor allem darin, daß man es subkutan injizieren kann.

2. Aromatische Arsen-Verbindungen.

Ato xyl.

Im Jahre 1863 hat B é c h a m p arsensaures Anilin auf 190—200° erhitzt und dabei eine Substanz erhalten, die er für das Arsensäure-anilid hielt. Die Reaktion wäre also genau entsprechend der Entstehung des Acetanilids aus Anilin und Essigsäure verlaufen. Im

³⁰⁾ D.R.P. 257 641 (1913); Frdl. 11, 1079; C. 1913, I 1246.

³¹⁾ Ch. M o u r e u u. E. A n d r é, Ann. Chim. [9] 1, 116 (1914).

³²⁾ D.R.P. 296 915 (1917); Frdl. 13, 963; C. 1917, I 715.

letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts sind dann von Michaelis und seiner Schule eine große Anzahl von Phenyl-arsinsäuren hergestellt worden, ohne daß diese Substanzen irgendwelche arzneiliche Verwendung gefunden hätten. Erst im Jahre 1901, also fast 40 Jahre nach der Béchampschen Entdeckung, wurde festgestellt, daß dessen „Arsensäure-anilid“ merkwürdigerweise nur ungefähr den vierzigsten Teil so giftig wie die Arsensäure ist. Infolgedessen wurde diese Substanz „Atoxyl“ = das „Nichtgiftige“ genannt, und eine Fabrik führte es als Heilmittel ein. Später stellte sich heraus, daß das Atoxyl gar nicht so selten Vergiftungen und Sehstörungen veranlaßt, und es ist heute so gut wie verlassen. Nur in England wird es unter dem Namen „Soamin“ auch heute noch verabfolgt. Von verschiedenen Forschern in England und Frankreich wurde seine Heilwirkung auf experimentelle Trypanosen festgestellt, und R. Koch behandelte schlafkranke Menschen damit. Trotz aller dieser Beobachtungen hätte die Arsentherapie aber niemals die heutige außerordentliche Bedeutung erlangt, wenn nicht Paul Ehrlich im Jahre 1907 auf Grund seiner chemotherapeutischen Untersuchungen des Atoxyls mit genialem Blicke erkannt hätte, daß dieser Substanz unbedingt eine andere Konstitution als die eines Arsensäure-anilides zukommen müsse. Mit einer solchen Säureanilid-Formel ließ sich seiner Meinung nach die geringe Giftigkeit und die große Haftfestigkeit des Arsens in dieser Verbindung in keiner Weise in Einklang bringen. Er konnte mit Borthheim auch wirklich kurz darnach feststellen, daß das Atoxyl das Mononatrium-Salz einer p-Amino-phenyl-arsinsäure (Tafel 20,2) ist³³⁾. Aus Anilin und Arsensäure entsteht also genau so wie aus Anilin und Schwefelsäure ein Anilin, in das der Säurerest in p-Stellung eingetreten ist. Die Parallele zur Atoxyl-Synthese ist also nicht in der Acetanilid-, sondern in der Sulfanilsäure-Bildung zu suchen.

Mit dieser Feststellung begannen die trotz vieler Rückschläge am Ende zu einem der wichtigsten Heilmittel führenden Arbeiten Ehrlichs und seiner Mitarbeiter. Denn diese „Arsanilsäure“ (2), wie das Atoxyl jetzt auch genannt wurde, ließ sich substituieren, ihre Aminogruppe diazotieren und an deren Stelle in bekannter Weise die Hydroxyl- bzw. Nitril-Gruppe oder Halogene, eine zweite Arsensäure-Gruppe usw., einführen. Weiter konnte man von substituierten Anilinen ausgehen und jede einzelne neue Substanz war eingehend auf ihre Wirkung zu untersuchen. Hunderte von Arsen-Derivaten

³³⁾ P. Ehrlich u. A. Borthheim, B. 40, 3292 (1907); C. 1907, II 898.

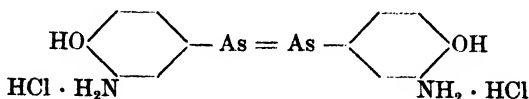
waren unter dem einen Gesichtspunkte wichtig geworden: wie ist ihre Wirkung auf Trypanosomen und Spirochäten? Es handelte sich immer darum, das Verhältnis der heilenden Dosis zur toxischen, den Quotienten $\frac{C}{T}$ (= Dosis curativa zu Dosis tolerata) festzustellen. Es ergaben sich dabei allmählich wichtige Unterschiede in der Wirkung der Arsen-Derivate, die wieder zu neuen Versuchsreihen Anlaß gaben.

In der acetylierten Arsanilsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{HNa}$, dem „Arsacetin“, und vielen anderen Präparaten, wurden im Laufe der nächsten fünf Jahre Substanzen gefunden, bei denen das Verhältnis $\frac{C}{T}$ günstiger als im Atoxyl war. Wie schwierig aber eine Beurteilung solcher Präparate ist, sieht man gerade beim Arsacetin, das bei Mäusen besser als Atoxyl wirkt, während seine Wirkung am Menschen nicht so sicher ist.

Trotz unendlich vieler Mühe kam man aber nicht zu hervorragenden Chemotherapeutica, bis eine andere Überlegung theoretischer Art weiterhalf. Von seinen Studien über die Farbstoffe her wußte Ehrlich, daß der Organismus auch körperfremde Substanzen zu reduzieren vermag. Wie schon an anderer Stelle erwähnt worden ist (s. S. 22 u. 63), ist es mitunter vorteilhaft, dem Organismus Reaktionen sozusagen abzunehmen, die er von sich aus an bestimmten Substanzen vornimmt. In der Annahme, daß der Körper die Arsinsäuren zu Arseno-Verbindungen reduziere, ließ Ehrlich aus den Arsinsäuren Arsenoxyde und Arseno-Verbindungen herstellen. Die Arsenoxyde erwiesen sich im Reagenzglase (in vitro) als sehr wirksam gegen Trypanosomen, aber sie ließen sich nicht injizieren. Die Arseno-Verbindungen sind in vitro nicht so wirksam, aber injizierbar und vor allen Dingen nicht so giftig wie die Arsenoxyde. Infolgedessen wurden Arseno-Verbindungen in größerer Zahl synthetisiert; vor allem eine von ihnen, das Arseno-phenyl-glycin, $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As} : \text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, erweckte weitere Hoffnungen, aber bei ihrer Prüfung an höheren Tieren zeigte sich, daß das Verhältnis $\frac{C}{T}$ fast gleich 1 ist; d. h. man muß nahe an die toxische Dosis gehen, um eine Heilwirkung zu erzielen.

Salvarsan.

Schließlich führten alle Überlegungen und alle Versuche zur Synthese des Präparates „Ehrlich-Hata 606“, des „Salvarsans“, das das Dichlorhydrat des p,p'-Dioxy-m,m'-diamino-arsenobenzols darstellt:



Die Synthese geht entweder vom Anilin oder vom Phenol aus (Tafel 20,1 bzw. 10). Benutzt man Anilin (1) als Ausgangsmaterial, dann führt der Weg über die Arsanilsäure (2), zu deren Darstellung man früher ein Gemisch von Anilin und Arsensäure destillierte³⁴⁾, das man heute zweckmäßiger einfach erhitzt³⁵⁾. Neben Arsanilsäure entstehen bei dieser Synthese, die höchstens ein Drittel der theoretischen Ausbeute liefert, immer mehr oder weniger große Mengen von Diamino-diphenyl-arsinsäure (3), in der zwei Anilinreste in ein Molekül Arsensäure eingetreten sind³⁶⁾. Eine andere Möglichkeit, zur p-Amino-phenyl-arsinsäure (2) zu gelangen, besteht in der Umsetzung von p-Nitranilin (4) in p-Nitro-phenyl-arsinsäure (6) und deren Reduktion. Die erste Stufe dieses Weges wird so ausgeführt, daß man das p-Nitranilin diazotiert (5) und die Diazo-Lösung mit Natriumarsenit erhitzt, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist³⁷⁾. Die Reduktion der entstandenen p-Nitro-phenyl-arsinsäure kann durch Ferro-Salze in alkalischer³⁸⁾ oder durch Eisenfeile in saurer Lösung³⁹⁾ vorgenommen werden. Dabei wird nur die Nitro-, nicht die Arsinsäure-Gruppe reduziert.

Wenn man Arsanilsäure nitriert, so tritt die Nitro-Gruppe in m-Stellung zur Arsinsäure-Gruppe (7) ein. Es ist aber nötig, die Amino-Gruppe vor der Nitrierung zu schützen, was durch Benzoylierung⁴⁰⁾, Carboxäthylierung⁴¹⁾ oder Einführung des Oxalyl-Restes⁴²⁾ geschehen kann.

Die 3-Nitro-4-amino-phenyl-arsinsäure (7) ist übrigens auch durch direktes Zusammenschmelzen von o-Nitranilin (8) und Arsen-

³⁴⁾ L. Benda u. R. Kahn, B. **41**, 1674 (1908); C. **1908**, II 301.

³⁵⁾ P. A. Kober, Journ. Amer. chem. Soc. **41**, 442 (1919); C. **1919**, III 993.
H. C. Cheetham u. J. H. Schmidt, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 828 (1920); C. **1920**, III 185.

A.P. 1 405 228 (1922); C. **1923**, II 996.

³⁶⁾ L. Benda, B. **41**, 2367 (1908); C. **1908**, II 782.

³⁷⁾ D.R.P. 250 264 (1912); Frdl. **10**, 1254; C. **1912**, II 882.

³⁸⁾ W. A. Jacobs, M. Heidelberger u. I. P. Rolf, Journ. Amer. chem. Soc. **40**, 1580 (1918); C. **1919**, I 619.

³⁹⁾ D.R.P. 468 758 (1928); C. **1929**, II 95.

⁴⁰⁾ H. King u. W. O. Murch, Journ. chem. Soc. London **125**, 2595 (1924); C. **1925**, I 847.

⁴¹⁾ D.R.P. 232 879 (1911); Frdl. **10**, 1241; C. **1911**, I 1091.

⁴²⁾ D.R.P. 231 969 (1911); Frdl. **10**, 1240; C. **1911**, I 967.

säure bei 200—210° hergestellt worden⁴³⁾, ohne daß dieses Verfahren aber praktische Bedeutung besitzt. Um die Amino- durch die Hydroxyl-Gruppe in der 3-Nitro-arsanilsäure (7) zu ersetzen, ist es nicht nötig, sie zu diazotieren und die Azo-Lösung zu verkochen; schon durch Erwärmen mit 33-proz. Kalilauge auf 80° wird unter Ammoniak-Abspaltung 3-Nitro-4-oxy-arsanilsäure (9) gebildet⁴⁴⁾.

Dieselbe Verbindung wird technisch auch auf dem Wege über die p-Oxy-phenyl-arsinsäure (11) aus Phenol (10) erhalten. Beim Erhitzen mit Arsensäure auf 150° gibt dieses die Phenolarsinsäure (11)⁴⁵⁾, die sich mit Salpeter-Schwefelsäure bei 0—10° ohne weiteres nitrieren läßt (9)⁴⁶⁾. p-Oxy-phenyl-arsinsäure (11) läßt sich schließlich mit Vorteil auch durch Diazotieren von Arsanilsäure (12) und Verkochen der Lösung gewinnen⁴⁷⁾.

Ein anderer Weg, der vom Phenol (10) zur 3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (9) führt, ist chemisch interessant, ohne daß er technische Bedeutung gewinnen konnte. Phenol wird nitriert und das o-Nitrophenol mit Diazo-benzol-sulfonsäure gekuppelt. Die dabei entstehende 3-Nitro-4-oxy-diazo-benzol-4'-sulfonsäure (13) wird mit Natrium-hydro-sulfit oder anderen bekannten Reduktionsmitteln unter gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe gespalten. Durch Anwendung von Jodwasserstoff läßt sie sich aber spalten, ohne daß die Nitrogruppe angegriffen wird. Man erhält so 3-Nitro-4-oxy-anilin (14)⁴⁸⁾. Es wurde schon oben an einem Beispiel ein für die Einführung des Arsinsäure-Restes in aromatische Kerne grundlegendes Verfahren erwähnt, das von H. Bart stammt⁴⁹⁾ und das auch bei der Überführung des 3-Nitro-4-oxy-anilins (14) in Nitro-phenol-arsinsäure (9) angewendet werden kann. Es besteht in der Diazotierung (15) und Verkochung des Azo-Farbstoffes mit Alkali- oder Erdkali-arsenit⁵⁰⁾, wobei sich als Katalysator Kupferpulver aufs beste bewährt hat⁵¹⁾; diese Reaktion entspricht also der bekannten Sandmeyer'schen.

⁴³⁾ E. M a m e l i, *Boll. chim. farmac.* **48**, 682 (1909); *C.* **1909**, II 1857.
H. L i e b u. O. W i n t e r s t e i n, *B.* **56**, 425 (1922); *C.* **1923**, I 907.

⁴⁴⁾ D.R.P. 235 141 (1911); *Frdl.* **10**, 1242; *C.* **1911**, II 115.

⁴⁵⁾ D.R.P. 205 616 (1908); *Frdl.* **9**, 1040; *C.* **1909**, I 807.

⁴⁶⁾ D.R.P. 224 953 (1910); *Frdl.* **10**, 1237; *C.* **1910**, II 701.

⁴⁷⁾ D.R.P. 205 449 (1908); *Frdl.* **9**, 1039; *C.* **1909**, I 600.

⁴⁸⁾ D.R.P. 258 059 (1913); *Frdl.* **11**, 152; *C.* **1913**, I 1374.

⁴⁹⁾ H. B a r t, *A.* **429**, 55, 103, 113 (1922); *C.* **1923**, I 237, 239, 240.

⁵⁰⁾ D.R.P. 250 264 (1912); *Frdl.* **10**, 1254; *C.* **1912**, II 882.

⁵¹⁾ D.R.P. 254 092 (1912); *Frdl.* **11**, 1030; *C.* **1913**, I 196.

D.R.P. 268 172 (1913); *Frdl.* **11**, 1032; *C.* **1914**, I 308.

3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (9) läßt sich schließlich auch aus p-Chlor-phenyl-arsinsäure (16) herstellen⁵²⁾, die aus diazotierter Arsanilsäure in salzsaurer Lösung mit Kupferpulver gewonnen werden kann⁵³⁾. Nach der Nitrierung (17) läßt sich das 4-ständige Chloratom durch Erwärmen mit 33-proz. Kalilauge gegen die Hydroxyl-Gruppe (9) austauschen⁵⁴⁾.

Die Reduktion der 3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (9) führt bei Anwendung von Natriumamalgam in alkalischer Lösung unter geeigneten Bedingungen zu 3-Amino-4-oxy-phenyl-arsinsäure (18)⁵⁵⁾. Ehrlich hat diese Arsinsäure ebenso wie ihr Acetylderivat (33) untersucht, aber da ihre Wirksamkeit von Salvarsan bei weitem übertroffen wurde, sie nicht in den Arzneischatz eingeführt (s. S. 170, Spirocid). Reduziert man p-Oxy-m-nitro-phenyl-arsinsäure (9) mit alkalischer Natrium-hydrosulfit-Lösung in Gegenwart von Magnesiumchlorid, dann entsteht die Arseno-Verbindung, das Salvarsan (19)⁵⁶⁾.

Als anderes gutes Reduktionsmittel zur Salvarsan-Herstellung hat sich unterphosphorige Säure, H_3PO_2 , bei Gegenwart von Kaliumjodid oder Jodwasserstoffsäure bewährt, wobei ein besonders reines Salvarsan entstehen soll⁵⁷⁾.

Während alle bisher erwähnten Verfahren zur Gewinnung von Salvarsan über die 3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (9) führten, ist noch eine Darstellung erwähnenswert, die zwar kaum technisch verwandt wird, aber in allen Stufen gute Ausbeuten gibt. Bei ihr wird von vornherein die in 3-Stellung stehende Nitro-Gruppe reduziert. Das aus Phenol (10) leicht zugängliche Dinitro-phenol (20) läßt sich nämlich mit Eisenspänen und Schwefeldioxyd in wässrigem Medium partiell zum 3-Amino-4-oxy-1-nitrobenzol (21) reduzieren⁵⁸⁾, das mit Chlorkohlensäureester und Chloroform unter Piperidin-Zusatz das Urethan (22) ergibt⁵⁹⁾. Nach Reduktion mit Natrium-hydrosulfit,

⁵²⁾ A. Bertheim, B. 41, 1856 (1908); C. 1908, II 303.

⁵³⁾ D.R.P. 205 449 (1908); Frdl. 9, 1039; C. 1909, I 600.

⁵⁴⁾ D.R.P. 245 536 (1912); Frdl. 10, 1242; C. 1912, I 1522.

⁵⁵⁾ P. Ehrlich u. A. Bertheim, B. 45, 756 (1912); C. 1912, I 1619.
D.R.P. 224 953 (1910); Frdl. 10, 1237; C. 1910, II 701.

⁵⁶⁾ P. Ehrlich u. A. Bertheim, B. 45, 761 (1912); C. 1912, I 1619.
D.R.P. 206 456 (1909); Frdl. 9, 1046; C. 1909, I 964.

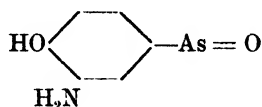
⁵⁷⁾ D.R.P. 271 894 (1914); Frdl. 11, 1041; C. 1914, I 1319.
D.R.P. 286 432 (1915); Frdl. 12, 823; C. 1915, II 246.

⁵⁸⁾ D.R.P. 289 454 (1915); Frdl. 12, 117; C. 1916, I 275.

⁵⁹⁾ H. Bart, A. 429, 118 (1922); C. 1923, I 237.

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, wird das Amin (23) diazotiert und mit Natriumarsenit verköcht. Die Arsinsäure (24) ergibt mit unterphosphoriger Säure ein dicarboxäthylirtes Salvarsan (25), aus dem man unter Luftabschluß mit Kalilauge Salvarsan (19) erhält⁵⁹).

Salvarsan ist ein gelbliches Pulver, das sich nur unter Stickstoff unzersetzt aufbewahren läßt. Es löst sich in Wasser mit gelber Farbe. Zur Injektion muß man es erst mit Lauge in das Natriumsalz überführen. Um diese Neutralisation dem Arzte abzunehmen, hat man auch von vornherein Salvarsan-Natrium in den Handel gebracht, das sich ohne weiteres nach der Auflösung in mehrfach destilliertem Wasser für die Injektion verwenden läßt. Da sich das Salvarsan sehr leicht zum Arsinoxyd oxydiert, ist es zweckmäßig, Salvarsanlösungen mög-



lichst bald nach der Bereitung zu verwenden. Das Arsin-oxyd ist ungefähr zwanzigmal so giftig wie das Salvarsan. Man kann zwar den Gehalt des Salvarsans an 3-Amino-4-oxy-arsinnoxid durch Titration bestimmen, aber es hat sich immer noch als besser erwiesen, durch Tierversuche, also auf eine biologisch-toxikologische Methode, die Güte des Salvarsan-Präparates zu ermitteln. Im Speyerhaus in Frankfurt wird die Prüfung des in Deutschland hergestellten Salvarsans staatlich vorgenommen, und es ist damit eine Gewähr gegeben, daß keine gefährlichen Präparate in den Handel kommen. Kaum auf einem anderen Gebiete sind außerdem Nachahmungen und Verfälschungen so häufig wie gerade beim Salvarsan. In fast jedem Staate wird Salvarsan unter irgend einem anderen Phantasienamen, wie „Kharsivan“, „Novarsan“ und anderen mehr hergestellt und vertrieben. Auch vor groben Fälschungen mit täuschend hergestellten Etiketten ist man nicht zurückgeschreckt.

Das ungeheuerere Interesse, das berufene und unberufene Arzneimittel-Hersteller am Salvarsan genommen haben, erklärt sich daraus, daß im Salvarsan ein Präparat gefunden worden ist, das eine der schlimmsten Seuchen, die Syphilis, zu bekämpfen und zu heilen vermag und auch gegen verschiedene Trypanosen anwendbar ist. Während das Verhältnis $\frac{\text{C}}{\text{T}}$ (s. S. 162) beim Atoxyl 1 : 3 ist, wurde es beim Salvarsan als 1 : 33 ermittelt. Das bedeutet also, man braucht nur weniger als 0,003 g Salvarsan pro Kilogramm Körpergewicht zu in-

jizieren, um eine Befreiung des Organismus von Spirochäten zu erzielen, während die gefährliche Dosis erst bei 0,1 g pro kg Körpergewicht liegt. Mit Hilfe des Salvarsans ist es möglich, bei primärer Syphilis, besonders wenn man gleichzeitig mit Quecksilber behandelt, in 90% aller Fälle die Krankheit zu beseitigen. Auch bei sekundärer und tertiärer Syphilis ist das Salvarsan von Nutzen; auf alle Fälle gelingt es, mit Hilfe des Salvarsans und seiner Abkömmlinge, dieser Seuche Einhalt zu gebieten, die seit Ende des 15. Jahrhunderts in Europa heimisch geworden ist und in großen Gebieten, vor allen Dingen Rußlands, auch heute noch die gefährlichste Endemie darstellt.

Neosalvarsan.

Selbstverständlich hat man sich seit der Auffindung des Salvarsans weiterhin bemüht, neutral lösliche und haltbare Salvarsan-Abkömmlinge zu schaffen. Bis auf eins sind diese Derivate nur über das Salvarsan selbst zugänglich. Das „Neosalvarsan“ (26) wird aus Salvarsan mit Formaldehyd-sulfoxylat in Sodalösung hergestellt. Beim Ansäuern erhält man die freie Säure, die mit Natronlauge eine wässrige Lösung von Neosalvarsan ergibt⁶⁰⁾. Das zu dieser Synthese notwendige Formaldehyd-sulfoxylat läßt sich durch Reduktion von formaldehyd-schwefliger Säure mit Zink gewinnen. Besonders reine Produkte erhält man, wenn man das Salvarsan in Glykol löst, Formaldehyd-sulfoxylat in Glykol-Lösung zugibt, mit Natriummethylat in Methylalkohol neutralisiert und das Neosalvarsan mit Alkohol-Äthermischung fällt⁶¹⁾. Auch durch Einwirkung von Formaldehyd-sulfoxylat auf 3-Nitro- oder 3-Amino-4-oxyphenyl-arsinsäure (9 und 18)⁶²⁾ oder die entsprechenden Arsinoxyde⁶³⁾ erhält man Neosalvarsan.

Myosalvarsan.

Während im Neosalvarsan nur eine Amino-Gruppe den Formaldehyd-sulfoxylat-Rest trägt, ist im „Myosalvarsan“ (27) in beide Amino-Gruppen Formaldehyd-sulfoxylat eingeführt. Zur Darstellung

⁶⁰⁾ D.R.P. 245 756 (1912); Frdl. 10, 1249; C. 1912, I 1522.

Zur Formulierung siehe: A. E. Jurist u. W. G. Christiansen, Journ. Amer. pharmac. Assoc. 19, 464 (1930); C. 1930, II 1694.

⁶¹⁾ D.R.P. 260 235 (1913); Frdl. 11, 1054; C. 1913, II 105.

⁶²⁾ D.R.P. 263 460 (1913); Frdl. 11, 1054; C. 1913, II 831.

⁶³⁾ D.R.P. 264 014 (1913); Frdl. 11, 1055; C. 1913, II 1182.

läßt man überschüssigen Formaldehyd und Natriumbisulfit auf die Salvarsan-Base einwirken⁶⁴).

Silbersalvarsan.

Interessant ist das „Silbersalvarsan“ (28), das man aus Salvarsan in methylalkoholischer Lösung mit Silbernitrat und nachfolgendem Umsetzen zum Trinatriumsalz gewinnt⁶⁵). Seine Formel ist nicht ganz sicher, aber es wird neuerdings angenommen, daß das eine Arsenatom 5-wertig ist⁶⁶). Durch den Silbergehalt soll eine verstärkte Wirkung des Salvarsans erzielt werden.

Neosalvarsan.

Aus Silbersalvarsan und Neosalvarsan erhält man ein braunschwarzes Präparat, das „Neosalvarsan“ (29), in dem anscheinend ein einheitlicher Stoff vorliegt⁶⁷). Diese Annahme geht im wesentlichen auf biologische Versuche über die geringere Zunahme der Giftigkeit an Lösungen des Neosalvarsans gegenüber den Lösungen der Ausgangsstoffe zurück. Außerdem werden die Lösungen des Neosalvarsans durch die Kohlensäure der Luft nicht zersetzt, wie die des Silbersalvarsans.

Sulfoxylsalvarsan.

Ein erheblich anders konstituiertes Salvarsan-Derivat liegt im „Sulfoxylsalvarsan“ vor. Man kann es sich aus einem Molekül Amino-antipyrin (s. S. 57) und einem Molekül Melubrin, d. i. ein Amino-antipyrin, das in der Aminogruppe noch eine Sulfoxyl-Gruppe trägt (s. S. 60), entstanden denken. Die beiden Reste werden durch eine Arseno-Brücke zusammengehalten, die die beiden Phenyle in p-Stellung miteinander verknüpft.

Zur Synthese des „Sulfoxylsalvarsans“ (Tafel 21,12) geht man von einem Antipyrin aus, das im Phenylkern noch eine

⁶⁴) C. Voegtlin u. J. M. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. 44, 2573 (1922); C. 1923, I 1359.

W. G. Christiansen, Journ. Amer. chem. Soc. 45, 2182 (1923); C. 1924, I 35.

G. Newbery u. M. A. Phillips, Journ. chem. Soc. London 1928, 116; C. 1928, I 1759.

A.P. 1665 787 (1928); C. 1929, I 1398.

⁶⁵) D.R.P. 270 253 (1914); Frdl. 11, 1063; C. 1914, I 929.

⁶⁶) A. Binz, H. Bausch u. E. Urbschat, Ztschr. angew. Chem. 38, 740 (1925); C. 1925, II 2261.

⁶⁷) D.R.P. 375 717 (1923); Frdl. 14, 1341; C. 1923, IV 537.

Arsinsäure-Gruppe in p-Stellung (9) enthält. Man erhält es aus Phenyl-methyl-pyrazolon (s. S. 50) (1) durch Chlorierung (2), Nitrierung (3) und Reduktion (4)⁶⁸); die Amino-Verbindung wird in der schon öfters erwähnten Weise (s. S. 164) diazotiert und mit Natriumarsenit umgesetzt. Bei der Behandlung des 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-chlor-pyrazols (5) entsteht unter Verseifung des Chlorides das 4-Arsinsäure-phenyl-dimethyl-pyrazolon (9). Zu dem gleichen Stoff gelangt man, von der Arsanilsäure (6) ausgehend, durch Diazotieren, Reduzieren und Umsetzen der entstandenen Phenyl-hydrazin-arsinsäure (7) mit Acetessigester zur Phenyl-arsinsäure des Methylpyrazolons (8) und deren Methylierung.

Die Antipyrin-arsinsäure (9) läßt sich in entsprechender Weise wie das Antipyrin selbst nitrosieren (s. S. 57). Bei der Reduktion dieser Nitroso-Verbindung (10) mit Natrium-hydrosulfit, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, bei 60° wird gleichzeitig die Nitroso-Gruppe reduziert und die Arseno-Verbindung des Amins gebildet (11). Durch Zugabe von Formaldehyd-sulfoxylat zu einer Lösung des 4-Arseno-di(1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolons) (11) erhält man je nach den Mengenverhältnissen die Mono- (12) bzw. Disulfoxylat-Verbindung⁶⁹). Das Natriumsalz der Mono-sulfoxyl-Verbindung ist das Sulfoxylsalvarsan.

Sulfoxylsalvarsan hält sich in Lösung längere Zeit, wenn diese unter Luftabschluß eingeschmolzen wird. Einen besonderen Vorteil bedeutet dies naturgemäß für die Verwendung in den Tropen, wo die Bereitung aus vielen Gründen erschwert ist. Das Sulfoxylsalvarsan soll das ungiftigste aller Salvarsan- und Arsenpräparate sein, nur darf man es nicht mit anderen Salvarsan-Präparaten abwechselnd anwenden.

Tryparsamid.

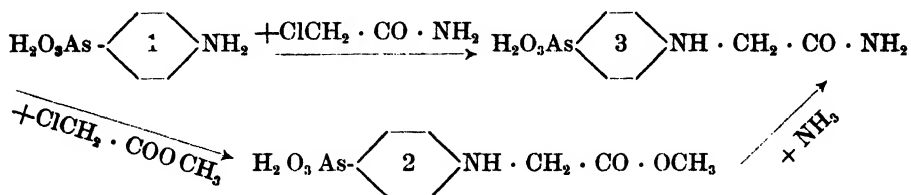
Wie schon oben angedeutet wurde, hat Ehrlich von der weiteren Prüfung der Phenyl-arsinsäure teils aus theoretischen Gründen Abstand genommen, zum Teil wohl auch deshalb, weil er mit dem Salvarsan einen außerordentlich großen Erfolg erzielt hat. Die Arseno-Verbindungen haben zwar bis heute noch nicht an Bedeutung verloren, aber die Haltbarkeit der Arsinsäure und besonders ihrer Salze verlockt immer wieder dazu, weitere Versuche mit Phenyl-arsinsäuren anzustellen. In Amerika wurde besonders die Phenylglycin-amid-

⁶⁸) A. Michaelis u. H. Behn, B. **33**, 2595 (1900); C. **1900**, II 975.
s. auch D.R.P. 61 794 (1892); Frdl. **3**, 926.

⁶⁹) D.R.P. 313 320 (1919); Frdl. **13**, 970; C. **1921**, IV 262.

arsinsäure, das „Tryparsamid“ (3) erprobt, das als Heilmittel besonders bei Trypanosen (z. B. zweitem Stadium der Schlafkrankheit) günstig wirken soll. Allerdings sind in letzter Zeit Sehstörungen und Arsen-Vergiftungen beobachtet worden, die dem Präparate als solchem zugeschrieben werden müssen. Es ist zwar besser als das Atoxyl, aber immerhin noch außerordentlich gefährlich.

Zu seiner Darstellung setzt man entweder arsanilsaures Natrium (1) mit Chloracetamid um⁷⁰⁾ oder stellt mit Hilfe von Chloressigester erst die Phenylglycin-methylester-p-arsinsäure (2) her, die in der Kälte mit Ammoniak das Amid (3) ergibt⁷¹⁾:



Bei diesen und ähnlichen Präparaten zeigte es sich wieder, daß die Giftigkeit der Amino-phenyl-arsinsäure erheblich geringer wird, wenn man die Amino-Gruppe acyliert.

Stovarsol (Spirocid).

Zum Schlusse der Betrachtungen über die arsenhaltigen Heilmittel muß noch auf eine acylierte Phenyl-arsinsäure eingegangen werden, die in jüngster Zeit große Bedeutung erlangt hat. Sie wurde schon von Ehrlich, wie oben erwähnt (s. S. 165), pharmakologisch geprüft, aber da sie weit schwächer als Salvarsan wirkte, nahm er von einer praktischen Einführung Abstand. Später wurde aber festgestellt, daß diese 3-Acetyl-amino-4-oxy-phenyl-arsinsäure (Tafel 20, 33) verhältnismäßig gut vertragen wird. Ihr großer Vorteil liegt darin, daß man sie einnehmen kann. Auch eine vorbeugende Wirkung gegen Syphilis wird ihr zugeschrieben. Infolgedessen wurde diese Substanz unter dem Namen „Stovarsol“ in Frankreich eingeführt und jetzt auch unter dem Namen „Spirocid“ in Deutschland in den Handel gebracht. Besonders bei Unterbrechungen von Salvarsan-Kuren ist die perorale Verwendung von Spirocid anzuraten, um auch weiter ohne ärztliche Hilfe unter Arsen-Wirkung bleiben zu können. Ebenso wie bei Syphilis soll sich Spirocid auch bei Trypanosen und Amöbendysenterie bewähren, also einer

⁷⁰⁾ Holl.P. 6581 (1922); C. 1922, II 873.

⁷¹⁾ Schw.P. 95 299 (1922); C. 1923, II 336.

Darmerkrankung, die nicht auf Bakterien, sondern auf tierische Mikroben zurückzuführen und noch gefährlicher als die Bakterien-Ruhr ist.

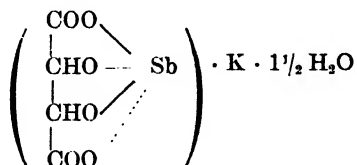
Die Synthese kann, wie schon erwähnt, durch Reduktion von 3-Nitro-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (9) mittels Natriumamalgam (s. S. 165) und Acetylierung des Amins mit Essigsäureanhydrid⁷²⁾ vorgenommen werden. Ein moderneres Verfahren zur Reduktion der Nitro-Verbindung zur 3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure besteht in der Behandlung der alkalischen Arsinsäure-Lösung mit konzentrierter Glukose-Lösung bei 80—90°. Hierbei wird eine Reduktion der Arsinsäure-Gruppe auf alle Fälle vermieden⁷³⁾.

Ein ganz anderer Weg, der zum Spirocid führt, geht von 3-Amino-4-oxy-1-nitro-benzol (21) aus, dessen Darstellung schon früher erwähnt worden ist und das mit Essigsäure-anhydrid in guter Ausbeute das N-Acetyl-Derivat gibt (30)⁷⁴⁾. Beim Erhitzen dieser Acetyl-Verbindung mit Eisenspänen in essigsaurer Lösung wird das 3-Acetyl-amino-4-oxy-anilin (31) erhalten, das nach Diazotieren (32) und Verkochen mit Natriumarsenit Spirocid (33) ergibt⁷⁵⁾.

3. Antimon- und Wismut-Verbindungen.

Nach den großen Erfolgen der Arsen-Präparate hat man sich natürlich bemüht, auch mit Antimon und Wismut chemotherapeutisch zu wertvollen Substanzen zu gelangen, aber die Antimon-Präparate, die kräftig wirkten, waren schwer zu handhaben und sehr giftig, und andere Antimon-Verbindungen wirkten viel schwächer auf Trypanosen, als die entsprechenden Arsen-Präparate.

Von allen Antimonpräparaten ist der Brechweinstein, dem man neuerdings die Formel



zuerteilt, der bekannteste Arzneistoff. Er wurde seit dem 17. Jahr-

⁷²⁾ E.P. 270 091 (1927); C. 1929, I 1613.

G. W. Raiziss u. B. C. Fisher, Journ. Amer. chem. Soc. 48, 1323 (1926); C. 1926, II 394.

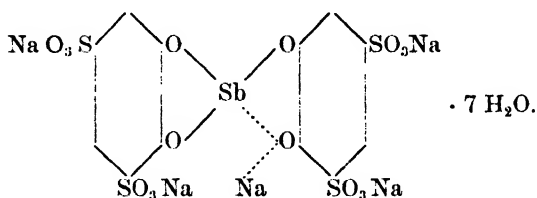
⁷³⁾ F.P. 551 627 (1923); C. 1923, IV 723.

⁷⁴⁾ L. F. Hewitt u. H. King, Journ. chem. Soc. London 1926, 823; C. 1926, II 395.

hundert viel verwandt und hat auch besonders bei verschiedenen Tropenkrankheiten manchem wirklich Heilung gebracht. Aber leider ist auch die Zahl der Kranken, die diesem Medikament zum Opfer gefallen sind, sehr erheblich.

Antimosan vet.

Erst in letzter Zeit entdeckte man zwei Antimon-Derivate, die bei bestimmten Tropenkrankheiten sehr erfolgreich und spezifisch wirksam sind. Die erste dieser Substanzen gehört ebenso wie der Brechweinstein den komplexen Antimon-Verbindungen des dreiwertigen Antimons an und ist das leicht wasserlösliche antimonylbrenzkatechin-disulfonsaure Natrium:



Es kommt in 6,3-proz. Lösung gegen die Nagana der Pferde und Rinder (S. 144) und zur Bekämpfung der Piroplasmose (S. 184) als „Antimosan vet.“ in den Handel.

Fuadin.

Nach mehrjährigen Forschungen erwies es sich außerdem vor allem gegen eine tropische, parasitäre Krankheit, die Bilharziosis, erheblich wirksamer, als der Brechweinstein. Seitdem wird es auch für die menschliche Therapie unter dem Namen „Fuadin“ (Neo-Antimosan) verwandt⁷⁶). Zur Herstellung erwärmt man brenzkatechin-disulfonsaures Natrium in alkalischer Lösung mit überschüssigem, frisch gefälltem Antimon(3)-hydroxyd. Beim Ausfällen des eingeeengten Filtrates mit Alkohol erhält man die Komplex-Verbindung, die 13,5% Antimon enthält⁷⁷).

Neo-Stibosan.

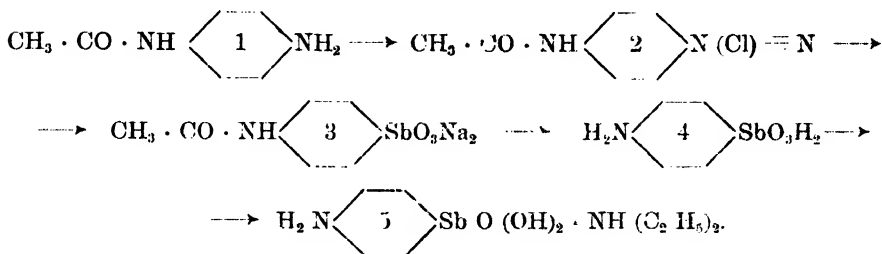
Von Verbindungen mit fünfwertigem Antimon wurde bis vor kurzem das „Stibenyl“, eine p-Acetyl-amino-phenyl-stibinsäure (Formel 3, S. 173), und das „Stibosan“ verwendet, eine ganz entsprechende Verbindung, die nur noch in m-Stellung zur Stibinsäure-

⁷⁶) E.P. 278 789 (1927); C. 1928, II 1617.

⁷⁶) H. Schmidt, Ztschr. angew. Chem. 43, 963 (1930).

⁷⁷) E.P. 213 285 (1925); C. 1925, II 1777.

Gruppe ein Chloratom mehr enthielt. Das Antimon-Analogon des Atoxyls, die p-Amino-phenyl-stibinsäure (4), ist schon 1912 auf dem Wege über die Diazo-Verbindung (2) hergestellt worden⁷⁸⁾. Man geht vom Monoacetyl-p-phenylendiamin (1) aus, das diazotiert (2) und mit Natriumantimonit-Lösung verkocht wird; mit Säuren entsteht die p-Aminoverbindung (4).



Die Anwendung der p-Amino-phenyl-stibinsäure scheiterte an ihrer Zersetzlichkeit. Als man aber entdeckt hatte, daß sich ihr Diäthylamin-Salz (5) verhältnismäßig gut aufbewahren läßt, erwies sich dieses, das unter dem Namen „Neo-Stibosan“ (5) in den Handel kommt, als bisher bestes Heilmittel aus der Reihe der Substanzen mit fünfwertigem Antimon. Seine Herstellung erfordert besondere Erfahrungen auf kolloid- und komplexchemischem Gebiet, da es je nach der Bereitung starke Giftigkeitsunterschiede aufweist⁷⁹⁾. Es soll vor allem Kala-azar, eine Krankheit, die ohne Behandlung in 9 von 10 Fällen zum Tode führt, fast immer zu heilen imstande sein. Um den Lösungen des Neostibosans eine noch größere Haltbarkeit zu verleihen, hat sich der Zusatz von ungefähr der gleichen Menge Traubenzucker als praktisch erwiesen⁷⁹⁾.

Caspis, Mesurol, Bismogenol.

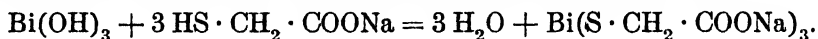
Auch die wismuthaltigen Arzneistoffe gewinnen eine immer größere Bedeutung. Sie erweisen sich häufig als wirksamer als die Quecksilber-Präparate, können aber in der Syphilis-Therapie das Salvarsan nur in gewissen Fällen ersetzen. Die in den letzten Jahren auf dem Markte erschienenen Wismut-Verbindungen bieten aber chemisch nicht viel Bemerkenswertes. Es sind meistens in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlösliche Substanzen, die man in Öl emulgiert anwenden muß. So kommt ein besonders aktiviertes Wismut-hydrat

⁷⁸⁾ D.R.P. 254 421 (1912); Frdl. 11, 1084; C. 1913, I 345;
s. dazu auch Schw.P. 137 042 (1930); C. 1930, II 801;
sowie Schw.P. 138 526 (1930); C. 1931, I 361.

unter dem Namen „Caspis“, das basische Wismut-Salz des Dioxymbenzoesäure-monomethyl-äthers als „Mesurol“ und Wismutsalicylat als „Bismogenol“ in den Handel.

Thio-Bismol.

Als wasserlösliche Wismut-Verbindung hat man das Natriumsalz der Tribismutyl-weinsäure, $\text{NaOOC} \cdot \text{CHO}(\text{BiO}) \cdot \text{CHO}(\text{BiO}) \cdot \text{COO}(\text{BiO})$, empfohlen, das bei der Einwirkung von überschüssigem Wismut-hydroxyd auf eine wässrige Lösung des Dinatriumsalzes der Weinsäure erhalten wird⁷⁹⁾. Auch das Trinatrium-Salz einer Wismut-thioglykolsäure ist wasserlöslich; es ist besonders in Amerika unter dem Namen „Thio-Bismol“ eingeführt. Zu seiner Herstellung läßt man Wismut-hydroxyd auf thio-glykolsaures Natrium einwirken:



C. Chinolin-Derivate.

Chinin.

Bei den Antipyreticis wurde einleitend schon auf das „Chinin“ als das Mittel gegen das Malaria-Fieber hingewiesen (s.S. 48). Die synthetische Herstellung von Fiebermitteln ging zwar vom Chinin aus, aber im Pyramidon und Phenacetin entdeckte man dann synthetische Antipyretica, die mit dem Chinin weder chemisch noch pharmakologisch verwandt sind. Wirkt doch Pyramidon auf die Malaria kaum ein, während es bei anderen fieberhaften Zuständen, die vom Chinin nicht beeinflußt werden, ausgezeichnet brauchbar ist. Chinin beeinflußt also nicht das Fieber an sich, sondern es tötet die Malaria-Erreger ab; nur als sekundäre Erscheinung verschwindet dann das Fieber.

Im Jahre 1880 wurden von L a v e r a n die Parasiten entdeckt, die die Malaria verursachen. Es sind Sporentierchen, die man Plasmodien nennt. Sie pflanzen sich geschlechtlich im Darm der Anopheles-Stechmücke und ungeschlechtlich in den roten Blutkörperchen von Menschen und Tieren fort. Je nach der verschieden langen Entwicklungszeit treten dann Fieberfälle an jedem dritten bzw. vierten Tage auf. Das Chinin und seine Veredelungsprodukte, „Euchinin“ und

⁷⁹⁾ Schw.P. 134 783 (1928); C. 1930, I 1051.

⁸⁰⁾ A.P. 1 540 117 (1925); C. 1925, II 770.

„Aristochin“, sind bis heute die wertvollsten Arzneimittel gegen die Malaria geblieben.

Diese Seuche hat auf die Mittelmeerländer wie überhaupt auf die südlichen Länder seit den ältesten Zeiten eine ungeheuer verheerende Wirkung ausgeübt. Der Verfall der griechischen und dann der römischen Kultur, das Dahinschmelzen der germanischen Stämme, die in das Römerreich eindrangen, das Aussterben verschiedener Städte in Italien im Mittelalter ist sicher zum großen Teil auf die mangelnde Hygiene, die Ausbreitung von Sümpfen und die Vermehrung der Anopheles-Stechmücken in diesen Sümpfen zurückzuführen. Bis nach Holland, wo Dürer an Malaria erkrankte, bis nach England, wo Oliver Cromwell daran starb, verbreitete sich diese Seuche.

Zur Chiningewinnung wird die fast ausschließlich aus Niederländisch-Indien eingeführte Chinarinde in der gemäßigten Zone erst fein gemahlen und dann mit Kalk und Natronlauge gemischt. Die entstehende Masse extrahiert man bei 60–65° mit Benzol, Toluol oder ähnlichen Lösungsmitteln, denen das Chinin und seine Nebenalkaloide nach beendeter Extraktion durch verdünnte Schwefelsäure entzogen werden. Beim Einengen erhält man rohes Chinin-monosulfat, das aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umgelöst wird. Chinidin-, Cinchonidin- und Cinchonin-sulfat sind ungefähr zehnmal schwerer löslich und können durch Krystallisation abgetrennt werden. Chinin-monosulfat wird auch heute noch immer als wichtigstes Salz benutzt. Außer ihm stellen aber die Fabriken über 100 andere Chininsalze her⁸¹⁾.

Euchinin.

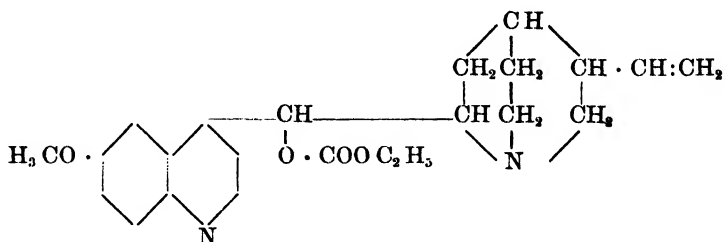
Die wasser- und salzfreie Chinin-Base schmeckt an sich kaum bitter, da sie sich sehr schwer im Wasser löst. Trotzdem hat man aber Präparate hergestellt, die die gleiche Wirksamkeit wie Chinin haben, aber durch Veresterung der Hydroxyl-Gruppe so vollkommen wasserunlöslich geworden sind, daß sie gar keinen bitteren Geschmack mehr auslösen können. Das „Euchinin“ wird durch zweistündiges Erhitzen von reiner Chininbase⁸²⁾ oder deren Salzen⁸³⁾ mit einer Lösung

⁸¹⁾ F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage) 3, 183.

⁸²⁾ D.R.P. 91 370 (1897); Frdl. 4, 1242; C. 1897, I 1141.

⁸³⁾ D.R.P. 118 352 (1901); Frdl. 6, 1126; C. 1901, I 652.

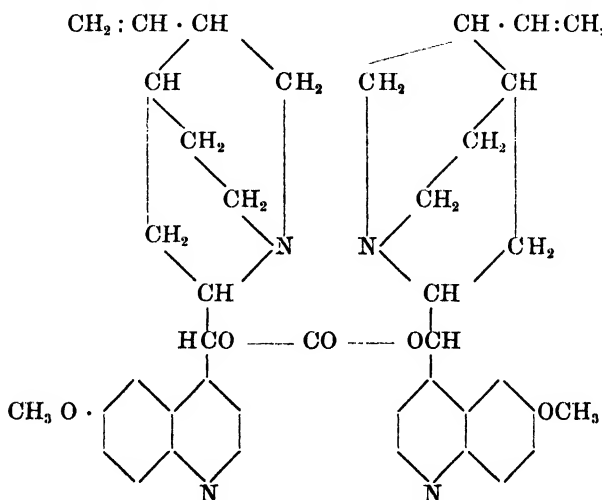
D.R.P. 123 748 (1901); Frdl. 6, 1127; C. 1901, II 796.



von Chlorameisensäure-äthylester in Toluol bei 80° hergestellt. Man entzieht dem Toluol das Euchinin mit wässriger Salzsäure und fällt es dann aus der sauren Lösung mit Ammoniak.

Aristochin.

„Aristochin“ ist der Chinin-kohlensäureester, der sich auch gegen Keuchhusten nützlich erwiesen hat. Zu seiner Herstellung wurde früher Phosgen verwendet⁸⁴), wobei man aber als Nebenprodukt natürlich salzsaures Chinin erhält. Besser benutzt man zur Veresterung Diphenylcarbonat, das durch Einleiten von Phosgen in Phenolnatrium leicht hergestellt werden kann⁸⁵). Zur Aristochin-Gewinnung werden zwei Mol Chinin mit Diphenylcarbonat im Vakuum erhitzt, so daß das Phenol abdestilliert⁸⁶). Das Reaktionsprodukt wird in Chloroform aufgenommen und diese Lösung zur Entfernung unveränderten Chinins mit Salzsäure geschüttelt. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wird das Aristochin durch Umlösen aus Alkohol gereinigt.



⁸⁴) D.R.P. 105 666 (1899); Frdl. 5, 773; C. 1900, I 319.

⁸⁵) D.R.P. 24 151 (1883); Frdl. 1, 230; C. 1884, 61.

⁸⁶) D.R.P. 134 308 (1902); Frdl. 6, 1130; C. 1902, II 867.

Plasmochin.

Lange Zeit war an eine Verbesserung des Chinins als Malaria-Mittel oder an den Ersatz dieses Naturproduktes durch synthetische Präparate kaum zu denken. Während das Cocain durch das Novocain und viele andere synthetische Produkte beinahe vollständig überhoit wurde, erschien eine Synthese von Stoffen, die gegen Malaria wirken, fast aussichtslos. Chinin ruft aber bei manchen Patienten Hautausschläge, Übelkeit, Herzklopfen und ähnliche Beschwerden hervor. Außerdem ist Chinin gegen manche Formen und Stadien der Malaria unwirksam. Infolgedessen war die Synthese eines Malaria-Mittels, das diese Übelstände nicht besitzt, sehr erwünscht. Eine praktisch durchführbare Chinin-Synthese erschien weniger wünschenswert als die Schaffung eines Chemotherapeuticums ohne die Fehler des Chinins.

Nach jahrelangen Bemühungen glückte schließlich die Synthese eines Chinolin-Derivates, das sich nach pharmakologischen Versuchen an der Vogel malaria auch bei menschlicher Malaria dem Chinin ebenbürtig und in gewisser Weise überlegen gezeigt hat. Dieses außerordentlich wichtige Präparat ist ein N-Diäthylamino-isopentyl-8-amino-6-methoxy-chinolin (Tafel 22, 12) und wird unter dem Namen „Plasmochin“ seit ungefähr 5 Jahren benutzt. Zur Synthese des Plasmochins ist p-Methoxy-o-nitranilin (3) nötig, das als Zwischenprodukt in der Farbstoff-Chemie öfters Verwendung findet. Zu dessen Herstellung kann man das dem Phenacetin (Tafel 7, 15) entsprechende p-Methoxy-acetanilid (Tafel 22, 1) mit 10-proz. Salpetersäure nitrieren und aus dem dabei als einzigem Nitro-Produkt entstehenden p-Methoxy-o-nitro-acetanilid (2) mit Lauge den Acetyl-Rest abspalten⁸⁷⁾. p-Methoxy-o-nitranilin gibt beim Erhitzen auf 160° bis 190° mit Glycerin, Schwefelsäure und Arsensäure nach der Skraupschen Synthese das 6-Methoxy-8-nitro-chinolin (4). Wenn man dieses beispielsweise mit Eisen in essigsaurer Lösung reduziert, erhält man 6-Methoxy-8-amino-chinolin (11)⁸⁸⁾, in dessen 8-ständige Amino-Gruppe sich auf verschiedene Weise Alkyle einführen lassen. Diese Verbindungen sind gegen Malaria mehr oder weniger wirksam. Am günstigsten erwies sich die Substanz mit einem Diäthylaminoisopentyl-Rest (12).

Man kann den für die Alkylierung nötigen Alkylamin-Rest auf folgendem Wege gewinnen: das aus Diäthylamino-äthylchlorid (16)

⁸⁷⁾ W. Autenrieth u. O. Hinsberg, Arch. f. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 229, 456 (1891); C. 1891, II 699.

⁸⁸⁾ D.R.P. 451 730 (1927); C. 1928, I 414.

(s. auch Tafel 10) und Natrium-acetessigester (17) erhältliche Kondensationsprodukt (18) gibt bei der Ketonspaltung mit 10-prozentiger Schwefelsäure das Diäthylamino-propyl-methyl-keton (19), das mit Natriumamalgam zum Alkohol (20) reduziert wird. Die Einführung dieses Alkamin-Restes läßt sich auf zwei Wegen durchführen. Entweder stellt man aus dem Alkohol das Chlorid (21) mit Sulfurylchlorid her und erhitzt dieses mit dem 6-Methoxy-8-amino-chinolin (11) 8 Stunden auf 120—130°⁸⁹⁾; oder man kann auch aus dem Alkohol mit p-Toluol-sulfonsäurechlorid das Hydrochlorid des Sulfonsäureesters (22) gewinnen, das sich bei längerem Erhitzen der alkoholischen Lösung in Gegenwart von Natriumacetat auch mit Aminochinolin umsetzen läßt⁹⁰⁾.

Ein anderer interessanter Weg zur Gewinnung von 6-Methoxy-8-amino-chinolin ist der folgende: m-Oxy-benzoesäure (5) wird mit diazotiertem Anilin umgesetzt und die Azo-Verbindung (6) an der Carboxyl- und Hydroxyl-Gruppe methyliert (7). Nach der reduktiven Spaltung der Azo-Gruppe wird das o-Carboxymethyl-p-methoxy-anilin (8) der Skraup'schen Synthese unterworfen und der entstandene Chinolin-carbonsäureester (9) in das Amid (10) überführt; dieses wird mit Hypobromitlauge nach Hofmann abgebaut und so in das 6-Methoxy-8-amino-chinolin (11) verwandelt⁹¹⁾. Der Ester (9) läßt sich auch durch Kochen mit Hydrazinhydrat ins Hydrazid verwandeln (13), das über das Azid (14) und Urethan (15) nach Curtius zum Amino-chinolin (11) abgebaut werden kann⁹²⁾.

Dem Plasmochin wird nachgerühmt, daß es auch bei Malaria-fällen, die durch Chinin nicht mehr zu beeinflussen sind, wirksam ist. Die halbmondförmigen Entwicklungsformen der Malaria tropica, die sog. Gameten, werden durch Plasmochin vernichtet, ein Erfolg, der weder mit Chinin, noch Methylenblau, noch Salvarsan zu erreichen ist. Weil Malaria-Kranke, die mit Chinin allein behandelt werden, noch immer Gameten in ihrem Blute haben, können sie die Krankheit noch auf die Malaria-Mücken übertragen. Da sich im Darm der Mücke aus den Gameten die anderen Entwicklungsstadien der Malaria zu bilden

⁸⁹⁾ E.P. 267 169 (1927); C. 1929, I 1967.

⁹⁰⁾ E.P. 301 401 (1928); C. 1929, I 1968.

Schw.P. 134 094 (1929); C. 1930, I 1369.

Schw.PP. 138 198 u. 138 200 (1930); C. 1930, II 1615.

⁹¹⁾ E.P. 307 727 (1929); C. 1929, II 218.

⁹²⁾ E.P. 310 559 (1929); C. 1929, II 798.

Schw.P. 138 594 (1930); C. 1930, II 1447.

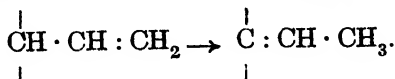
vermögen, ist eine weitere Infektion von Menschen mit der aktiven Form der Seuche möglich. Infolgedessen konnten malariaverseuchte Gegenden bisher noch nie vollkommen von der Krankheit befreit werden. Durch geeignete Organisation und Behandlung mit Chinin und Plasmochin müßte das jetzt aber möglich sein. Da Plasmochin gegen andere Entwicklungsstadien der *Malaria tropica* allerdings nur unsicher wirkt, verabfolgt man bei dieser Krankheit Plasmochin mit Chinin zusammen als „Plasmochincompositum“.

Morgenrothsche Basen.

Das Chinin (s. S. 174) ist weiterhin die Grundsubstanz einer Reihe von Basen, denen eine außerordentlich große bacterizide Wirksamkeit zukommt. Diese Substanzen sind vom Jahre 1911 an durch Morgenroth untersucht worden. In ihnen liegen höhere Äther des Hydrocupreins vor, die auf verschiedene Bakterienarten ganz spezifische Wirkungen ausüben.

Cuprein ist ein Chinin, das an Stelle der Methoxy- eine Hydroxyl-Gruppe enthält. Im Hydrocuprein ist die Vinyl-Gruppe, die im Chinolidin-Kerne vorhanden ist, zur Äthyl-Gruppe hydriert. Cuprein kommt auch in geringer Menge in der Chinarinde vor. Man kann durch Hydrierung daraus das Hydrocuprein erhalten, das eigentlich besser Dihydrocuprein genannt werden müßte. Am allerbesten gelangt man aber zum Hydrocuprein, wenn man erst im Chinin die Doppelbindung bei Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren⁹³⁾ oder Nickeloxyd mit Wasserstoff⁹⁴⁾ hydriert und das erhaltene Hydrochinin dann mit konzentrierter Salzsäure im Autoklaven 6—8 Stunden auf 140—150° erhitzt⁹⁵⁾.

Wenn man nämlich im Chinin selbst die Methyläther-Gruppe mit starker Halogenwasserstoff-Säure zu Cuprein aufzuspalten versucht, dann erhält man nicht Cuprein, sondern das Chinin-Molekül erleidet eine Isomerisation zu Apochinin, in dem die Doppelbindung der Vinyl-Gruppe auf den Kern zu verschoben ist⁹⁶⁾,



⁹³⁾ z. B. D.R.P. 234 137 (1911); Frdl. 10, 1204; C. 1911, I 1567.

D.R.P. 252 136 (1912); Frdl. 10, 1205; C. 1912, II 1590.

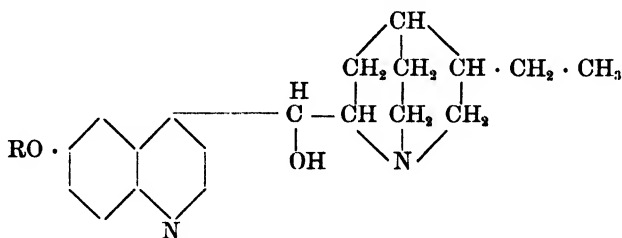
D.R.P. 346 949 (1922); Frdl. 14, 1466; C. 1922, II 1151.

⁹⁴⁾ D.R.P. 306 939 (1918); Frdl. 13, 839; C. 1918, II 421.

D.R.P. 307 807 (1918); Frdl. 13, 840.

⁹⁵⁾ O. Hesse, A. 241, 280 (1887); C. 1887, 1377.

Optochin, Eucupin, Vuzin.



R = H : Hydrocuprein.

R = C₂H₅ : Optochin.R = CH₃: Hydrochinin.R = C₅H₁₁ (iso): Eucupin.R = C₈H₁₇ (iso): Vuzin.

Aus dem Hydrocuprein werden durch Erhitzen mit den entsprechenden Bromiden bei Gegenwart von bromwasserstoff-bindenden Mitteln die Alkyläther hergestellt⁹⁷⁾. An Stelle der Methyl-Gruppe des Hydrochinins enthält das „Optochin“ den Äthyl-, das „Eucupin“ den Isoamyl- und das „Vuzin“ den Isooctyl-Rest. Das Hydrochinin hat eine spezifische Wirkung gegen Malaria, die der des Chinins vielleicht noch überlegen ist. Das Optochin wirkt spezifisch auf Pneumococcen, jene Kugelbakterien, die verschiedene Entzündungen hervorrufen. Eucupin ist ein vorzügliches Mittel gegen Diphtherie, und Vuzin, das nach der französischen Stadt Vouziers genannt wurde, wo es zunächst in den Lazaretten erprobt worden ist, stellt ein ausgezeichnetes Spezifikum gegen Staphylococcen dar, d. h. die Stäbchen-Bakterien, die z. B. Furunkulose verursachen.

Die Wirkung dieser Hydrocuprein-äther ist teilweise erstaunlich; so vermag Optochin im Reagensglase Pneumococcen noch in einer Verdünnung von 1 : 10⁶ zu töten. Aber nicht nur die bakterizide, sondern auch die anästhesierende Wirkung des Chinins wird durch Einführung dieser höheren Alkyle gesteigert, wie schon früher (s. S. 102) ausgeführt wurde. Auf kaum einem anderen Gebiete tritt der Einfluß verschiedener Alkyle auf die Wirksamkeit der Substanzen so stark hervor, wie bei den Alkyläthern des Hydrocupreins.

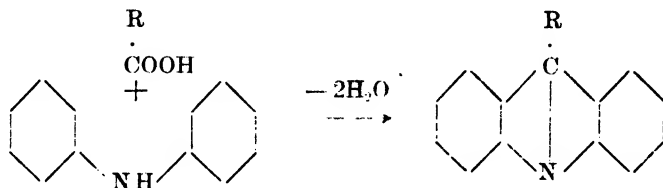
D. Acridine.

Von den organischen Basen, die stark bacterizid wirken, ist weiterhin vor allem die Klasse der Acridine zu erwähnen. Acridin

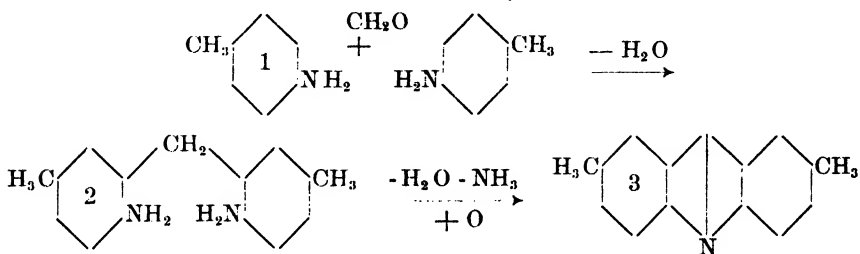
⁹⁶⁾ J. Suszko, Bull. Int. Acad. Polon. Sciences Lettres, 1925, 129; C. 1926, I 1200.

⁹⁷⁾ D.R.P. 254 712 (1912); Frdl. 11, 986; C. 1913, I 350.

selbst kommt im Steinkohlenteer vor und seine Derivate haben von den 80er Jahren an als Farbstoffe eine Rolle gespielt. Man fand nämlich zwei Synthesen, die zu Acridinen führen. Entweder geht man von Derivaten des Diphenylamins aus und setzt sie mit Fettsäuren bei Gegenwart von Zinkchlorid um,



oder man baut zunächst mit Formaldehyd eine Kohlenstoff-Brücke zwischen zwei Benzol-Ringen und schließt dann den mittleren durch Einfügen eines Stickstoffatoms; z. B. kondensiert man p-Toluidin (1) mit Formaldehyd zu einem Dimethyl-diamino-diphenylmethan (2), das beim Erhitzen durch die oxydierende Wirkung des Luftsauerstoffs unter Ammoniakabspaltung in ein Acridin-Derivat (3) übergeht:



Tryptaflavin.

Auf die trypanociden Eigenschaften verschiedener Acridinium-Farbstoffe machte zuerst P. Ehrlich aufmerksam; er regte auch die Herstellung des Chlormethylats des 3,6-Diamino-acridins an⁹⁸). Einer seiner Schüler hat dann nachgewiesen, daß diese Verbindung erheblich stärker bakterizid wirkt als die meisten anderen Antiseptica⁹⁹); seitdem ist sie unter dem Namen „Tryptaflavin“, auch „Panflavin“ und „Acridflavin“ oder „Homoflavin“ im Handel.

Zur Synthese des Tryptaflavins (Tafel 23, 9) geht man vom p-Amino-diphenyl-methan (2) aus, das man z. B. aus Formaldehyd und überschüssigem Anilin unter primärer Bildung von Anhydro-form-

⁹⁸) L. Benda, B. 45, 1787 (1912); C. 1912, II 609.

⁹⁹) z. B. C. H. Browning u. J. B. Cohen, Brit. med. Journ. 1921, II 695; C. 1922, I 657.

aldehyd-anilin (1) leicht darstellen kann¹⁰⁰). Zu dem in 66-proz. Schwefelsäure gelösten p,p'-Diamino-diphenylmethan (2) läßt man in der Kälte Nitriersäure tropfen, wobei sich die Dinitro-Verbindung (3) bildet, die sich mit Zinn und Salzsäure glatt zum Tetramino-diphenylmethan (4) reduzieren läßt. Beim Erhitzen dieses Reaktionsgemisches im Autoklaven auf 175° wird Ammoniak abgespalten und man erhält das Zindoppelsalz des Diamino-dihydro-acridins (5). Der Zusatz von leichten Oxydationsmitteln, wie z. B. Eisenchlorid, erwies sich dabei als überflüssig; das Diamino-dihydro-acridin (5) geht unter den oben genannten Bedingungen ohne weiteres in Diamino-acridin (6) über¹⁰¹). Nach der Acetylierung des Diamino-acridins mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat wird das Diacetat (7) mit p-Toluolsulfonsäure-methylester behandelt. Dabei lagert sich der Ester an den Acridinium-Stickstoff (8) an¹⁰²), und wenn man die entstandene Anlagerungs-Verbindung mit konzentrierter Salzsäure erhitzt, erhält man 3,6-Diamino-10-methyl-acridin als salzsaures Salz, das Trypaflavin (9)¹⁰³).

Der Name Trypaflavin stammt daher, daß man diesem Präparat zunächst eine starke Wirkung auf Trypanosomen zuschrieb. Mehr und mehr erwies es sich aber als unschädliches und dabei außerordentlich wirksames Antisepticum von allgemeiner Anwendbarkeit, das imstande ist, von der Blutbahn aus Bakterien zu töten. Gegen Protozoen hat es sich aber bei Menschen nicht bewährt.

R i v a n o l.

Ein Rivale ist dem Trypaflavin aus seiner eigenen Familie in dem 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridin (Tafel 24, 9) erstanden: dieses „R i v a n o l“ wird nach der anderen der beiden vorhin erwähnten allgemein gültigen Acridin-Synthesen hergestellt. Man erhält aus p-Nitrotoluol (1, s. S. 95) durch Chlorieren in Gegenwart von Antimon(3)-chlorid sehr glatt o-Chlor-p-nitrotoluol (2)¹⁰⁴), das bei der Oxydation, z. B. mit Kaliumpermanganat in die Carbonsäure (3) übergeht¹⁰⁵). Wenn man diese o-Chlor-p-nitrobenzoesäure mit Phenetidin (4) (s. S. 65) bei Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupferpulver umsetzt, dann er-

¹⁰⁰) D.R.P. 53 937 (1890); Frdl. 2, 53; C. 1891, I 480.

¹⁰¹) D.R.P. 230 412 (1911); Frdl. 10, 286; C. 1911, I 441.

¹⁰²) s. dazu F. Ullmann u. A. Marié, B. 34, 4307 (1901); C. 1902, I 322.

¹⁰³) D.R.P. 243 085 (1912); Frdl. 10, 1314; C. 1912, I 623.

¹⁰⁴) W. Davies, Journ. chem. Soc. London 121, 806 (1922); C. 1922, III 1255.

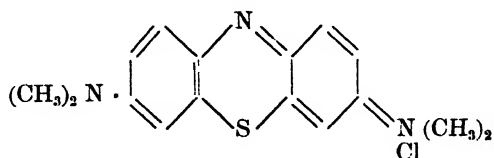
¹⁰⁵) F. Ullmann u. C. Wagner, A. 355, 359 (1907); C. 1907, II 1509.

hält man eine substituierte Diphenylamincarbonsäure (5). Diese wird mit Phosphor-pentachlorid über das Säurechlorid zum 2-Äthoxy-6-nitro-acridon (6) kondensiert. Unter der Einwirkung des Phosphor-pentachlorids geht dieses 2-Äthoxy-6-nitro-acridon ins 2-Äthoxy-6-nitro-9-chlor-acridin (7) über. Es ist nun mit Hilfe von alkoholischem Ammoniak möglich, dieses Chloratom durch den Amin-Rest zu ersetzen (8); die Nitrogruppe in Stellung 6 wird mit Zinn(2)-chlorid und Salzsäure in essigsaurer Lösung reduziert, wobei die Base des Rivanols (9) entsteht¹⁰⁶). Außer mit alkoholischem Ammoniak kann man das 2-Äthoxy-6-nitro-9-chlor-acridin (7) auch mit Phenylhydrazin behandeln. Das Hydrazin-Derivat (10) wird bei der Reduktion der in Stellung 6 stehenden Nitro-Gruppe dann gleichzeitig aufgespalten, und man erhält neben Anilin die Rivanolbase¹⁰⁷).

Rivanol hat sich als chirurgisches Tiefenantisepticum bewährt; es tötet Bakterien in und außerhalb des Organismus und wirkt gegen die meisten Kugelbakterien wie Eiter- und Tripper-Erreger sehr stark. Von manchen wird allerdings behauptet, daß das Rivanol dem Trypaflavin nachstände. Jedenfalls gehören diese beiden Acridin-Derivate zu den besten Desinfektionsmitteln, die wir für den lebenden Organismus besitzen.

E. Farbstoffe und Germanin.

Seit P. Ehrlich im Jahre 1896 entdeckt hatte, daß das Methylenblau, nicht nur auf der Glasplatte, sondern auch im Organismus ge-



wisse Nervenendigungen anfärbt, glaubte er, daß es möglich sein müsse, durch Veränderungen am Molekül von Farbstoffen eine spezifische Affinität auch für die Anfärbung von Mikroben schaffen zu können. Wenn es aber gelänge, Molekeln aufzubauen, die auf die Mikroben und nur auf sie einwirken, dann müsse man imstande sein, durch weitere Veränderungen des Moleküls Substanzen zu erhalten, die befähigt sind, solche gefährliche Parasiten nicht nur in ihrem Schlupfwinkel aufzustöbern, sondern sie dort auch zu töten. Acht

¹⁰⁶) D.R.P. 364 033 (1922); Frdl. 14, 804; C. 1923, II 1250.

¹⁰⁷) D.R.P. 364 031 (1922); Frdl. 14, 801; C. 1923, II 1250.

Jahre später hat er mitteilen können, daß mit „Trypanrot“ Mäuse vom „Mal de Cadras“ in ganz wunderbarer Weise geheilt werden. Diese Krankheit ist in Amerika heimisch und das verhältnismäßig große Trypanosom, das sie hervorruft, ließ sich bis dahin mit keinem anderen Mittel sicher abtöten.

Trypanrot (Tafel 25, 1), das als Heilmittel jetzt allerdings nur noch historisches Interesse besitzt, wird aus einer Disulfonsäure des Naphthalins, der sogenannten „Amido-R-Säure“, mit Benzidin-3-sulfonsäure gewonnen. Letztere erhält man, wenn man Benzidinsulfat mit verdünnter Schwefelsäure zur Trockene dampft und die Salzmasse in dünner Schicht während 25 Stunden auf 175° erhitzt. Die gemahlene schwarze Masse wird dann mit Lauge ausgezogen und die Sulfonsäure mit Essigsäure aus der Lösung gefällt¹⁰⁸⁾. Man diazotiert und kuppelt mit Amido-R-Säure.

Bald nach den Beobachtungen am Trypanrot prüften Nicolle und Mesnil eine sehr große Anzahl anderer Azofarbstoffe auf ihre Wirkung gegen Trypanosomen. Eine dieser Substanzen, die meist aus den Bayer'schen Farbwerken stammten, wird noch heute bei bestimmten Tierseuchen benutzt, die von den sogenannten Piroplasmen hervorgerufen werden. Es ist dies das „Trypanblau“ (2), das aber die unangenehme Eigenschaft hat, das Fleisch der behandelten Tiere blau zu färben. Man erhält es durch Diazotieren von o-Tolidin und Kuppeln mit einer anderen Disulfonsäure des Naphthylamins, der 8-Amido- α -naphthol-3,6-disulfonsäure, die unter dem Namen „H-Säure“ bekannt ist.

Die beiden französischen Forscher haben im Verlaufe ihrer weiteren Untersuchungen dann noch einen Stoff aufgefunden, der auch gegen Piroplasmen wirkt, aber daneben noch gegen eine bestimmte Form der Schlafkrankheit, gegen Trypanosoma gambiense, brauchbar erschien. Es ist dies der erste Stoff, in dem man eine neue Verknüpfung der beiden zentralstehenden Benzol-Ringe vorgenommen hat. Im „Afridolviolett“ (3) sind diese beiden Ringe nicht mehr unmittelbar aneinander gebunden, wie im Trypanrot und im Trypanblau, sondern es steht zwischen ihnen eine Harnstoff-Brücke.

Afridolviolett (3) wird aus der H-Säure und p-Nitranilin gewonnen. Es entsteht dabei eine Verbindung, deren Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe reduziert werden kann; behandelt man das entstandene

¹⁰⁸⁾ D.R.P. 44 779 (1888); Frdl. 2, 405.

Amin mit Phosgen, dann treten zwei Moleküle zu einem komplizierten Harnstoff-Derivat zusammen.

Später ergab sich dann, daß sich in solchen Farbstoffen die auxochromen Azo-Gruppen auch durch säureamid-artige Bindungen ersetzen lassen, ohne daß die Wirksamkeit gegen Trypanosomen abnimmt. Wenn man z. B. p-Nitro-benzoylchlorid auf 1,8-Amino-naphtol-3,6-disulfonsäure einwirken läßt, die Nitro-Gruppe reduziert und zwei Moleküle des entstehenden Amins durch Phosgen aneinander kettet, so erhält man ein Harnstoff-Derivat (4), das zwar keinen Farbstoff-Charakter mehr hat, aber dem Afridolviolett an Wirksamkeit ähnelt¹⁰⁹⁾.

Germanin.

Solche Überlegungen haben in den Bayerischen Farbstoffwerken schließlich durch zielbewußte und mühsame Arbeit zur Synthese des „Germanins“ geführt. Es wurden über 2000 Substanzen hergestellt und auf ihre Wirkung gegen Trypanosomen geprüft, ehe man unter dem Namen Germanin eine Verbindung herausbrachte, die gegen die furchtbare Schlafkrankheit, durch die weite Gebiete Afrikas fast unbewohnbar gemacht werden, eine außerordentlich wirksame Waffe darstellt. Die Formel des Germanins ist zwar aus den in der Einleitung angegebenen Gründen bis heute noch nicht von der herstellenden Fabrik genau angegeben worden; verschiedene Arbeiten, besonders von Fournneau, machen es aber sehr wahrscheinlich, daß das Germanin die auf Tafel 25, 12 angegebene Konstitution besitzt.

Zu seiner Synthese geht man von der 1-Amino-naphthalin-4,6,8-trisulfonsäure (5) aus, die beim Kochen in einer natriumcarbonat- und -acetat-haltigen wässerigen Lösung mit 3-Nitro-4-methyl-benzoylchlorid (6) einen Nitrokörper (7) ergibt, der mit Eisenspänen und Essigsäure zum Amin (8) reduziert wird. Dieses Amin wird in gleicher Weise, wie bei der ersten Stufe der Synthese mit m-Nitro-benzoylchlorid (9) umgesetzt und der entstandene Nitrokörper (10) wieder mit Eisenspänen und Essigsäure reduziert (11). Ebenso wie beim Afridolviolett lassen sich zwei Moleküle dieses Amins mit einem Molekül Phosgen in einen Harnstoff verwandeln, der das erstaunlich hohe Molekulargewicht von 1448 besitzt (12)¹¹⁰⁾.

Die Wirksamkeit des Germanins gegen die verschiedensten Trypanosomen weist außerordentlich große Unterschiede auf. Während

¹⁰⁹⁾ D.R.P. 278 122 (1913); Frdl. 12, 185; C. 1914, II 964.

¹¹⁰⁾ E.P. 224 849 (1925); C. 1925, II 772.

gegen Nagana fast toxische Dosen erforderlich sind, um die Parasiten abzutöten, kommt man bei *Trypanosoma congolense*, der Schlafkrankheit des Congo-Gebietes, mit ganz kleinen Dosen aus. Der außerordentlich günstige chemotherapeutische Index bei der Behandlung von *Trypanosoma brucei* $\frac{C}{T}$ wie $\frac{1}{300}$ ist ebenso erstaunlich wie die Tatsache, daß Mäuse, die mit Germanin behandelt werden, einen Monat lang gegen eine neue Ansteckung geschützt sind.

Veränderungen am Germanin-Molekül bedingen häufig einen vollständigen Verlust der Wirksamkeit. Wenn man z. B. die Methyl-Gruppen statt in die zweiten Ringe von der Mitte aus in die beiden mittelsten Benzol-Ringe versetzt, dann ist die Wirkung dieses Körpers vollständig aufgehoben. Es ist auch nicht möglich, die m-Stellung des verknüpfenden Harnstoff-Restes gegenüber den Säureamid-Brücken zu verändern. Benutzt man nämlich p-Amino-benzoesäure statt der m-Verbindung, dann erhält man einen unwirksamen Stoff¹¹¹⁾.

Mit Hilfe des Germanins ist es möglich, die Schlafkrankheit, diese gefährliche Trypanosomenerkrankung des Menschen, zu heilen. Eine Expedition erprobte auf Einladung des belgischen Generalgouverneurs im südöstlichen Teile des Congostaates das Mittel zwei Jahre lang in großem Maßstabe. In ungefähr 80% aller behandelten Fälle trat Heilung ein und mancher dieser Erfolge war infolge der Schnelligkeit der Besserung verblüffend¹¹²⁾. Umso bedauerlicher ist es, daß maßgebende französische Stellen in unwissenschaftlicher Form chemische Versuche mit Germanin durchführen und das Mittel, das deutscher Wissenschaft und Technik zu verdanken ist, zu diskreditieren versuchen¹¹³⁾. Denn ebenso wie beim Salvarsan wird es beim Germanin darauf ankommen, daß die Organisation der Behandlung und die Erfassung aller überhaupt zu behandelnden Fälle dabei hilft, die Großtaten der Arzneistoff-Synthese für die ganze Menschheit nutzbar zu machen.

¹¹¹⁾ E. Fourneau, J. Tréfouel u. J. Vallée, Compt. rend. Acad. Sciences **178**, 675 (1924); C. **1924**, I 1832.

¹¹²⁾ B. Heymann, Ztschr. angew. Chem. **37**, 585 (1924); C. **1924**, II 1605.

¹¹³⁾ Steudel, Münch. med. Wchschr. **77**, 228 (1930).

Namenregister.

Abderhalden 107, 112

Ackermann 115

Adam 114

Aeschlimann 103

Aloy 107

André 160

Andreocci 36

Angern 36

Ardely 20

Arnold 112

Autenrieth 177

Backeberg 24

Baier 124

Barger 105, 109, 110, 112, 115, 123

Bart 164, 165

Baumann 26, 27

Bausch 168

Baeyer 136

Béchamp 160

Behn 169

Benda 163, 181

Berthelm 161, 165

Berthelot 115

Bertrand 115

Biltz, H. 39

Binz 168

Bittner 157

Blessing 110

Bode 86

Bodforss 77

Bommer 85

Brahm 147

Branch, G. E. R. 151

Branch, H. E. H. 151

Braun, H. 100

Braun, J. v. 82, 110

Brettschneider 141

Browning 181

Buckow 110

Cahn 61

Camp 141

Cartney 112

Chakravarti 111

Chattaway 24

Chen 125

Cheetham 163

Christ 103

Christiansen 167, 168

Claisen 118

Cohen 131

Coles 128

Colman 156

Cordus 9

Dale 105, 115

Decker 131

Daschavsky 107

Davies 182

Davy 10

Dilthey 40, 41

Doebner 77

Dohrn 76

Dressler 71

Duden 50

Duisberg, C. 62

Duisberg, W. 11

Dumas 6

Eberhard 124

Eeckout, v. d. 20

Ehrlich 144, 161, 162, 165, 169, 170

181, 183

Einhorn 84

Emde 126

Engfeldt 150

Erlenmeyer 54

Feist 55

Fierz-David 134

Filehne 49, 57

Fischer, B. C. 171

Fischer, E. 39, 40, 41, 42, 49, 92, 107,

133

Flecher 119

Florence 55

Flourens 6

Fourneau 124, 125, 127, 156, 185, 186

Franck 15

Freund 16, 17, 129

Gabriel 150

Gasopoulos 91

Genieser 23

Giesecke 77

Göhring 125

Gottlieb 86

Grandmougin 51

Graziani 107
 Grimm 6
 Guareschi 91
 Guédras 23
 Günther 120
 Guest 110, 120
 Gump 116
 Guthzeit 39
 Guyot 51

Halsey 4
 Hanke 117
 Harington 112
 Harries 114
 Havas 51
 Haworth 111
 Heffter 6
 Heidelberger 163
 Heintz 91
 Heller 109, 111, 120
 Hepp 61
 Hesse, E. 47, 157
 Hesse, O. 15, 179
 Heßler 38
 Hewer 4
 Hewitt 171
 Heymann 186
 Heyn 74
 Hinsberg 177
 Hochrein 123
 Höfer 103
 Hoesch 40
 Hopf 5

Ing 109
 Ishiwara 120

Jackson 10
 Jacobs 163
 Jawelow 39
 Joachimoglu 6
 Joerlander 110
 Johnson, I. M. 168
 Johnson, T. B. 107, 110, 128
 Jowett 123
 Jurist 167

Kahn 163
 Kalischer 117
 Kanao 125, 128
 Kast 26
 Kaufmann 50
 Keil 128
 Keller 123
 Kesting 4
 Kindler 110
 King 163, 171
 Knoevenagel 139
 Knorr 49, 52, 57, 96
 Kober 163

Koch 144, 156, 161
 Königs 48
 Koeßler 117
 Kolbe 69
 Komppa 137
 Konrad 39
 Kuschinsky 123
 Kutscher 115

Ladenburg 84, 88
 Laveran 174
 Lazarus 136
 Lederer 121
 Lieb 164
 Liebig 6, 24
 Liebreich 23, 24, 25
 Loew 127
 Löwenheim 16
 Lister 146
 Lossen 84
 Luckhardt 4

Mammeli 164
 Mannich 16
 Manske 109, 128
 Marió 182
 Markownikoff 46
 Marquina 152
 Meerwein 12
 Menon 141
 Mering 24, 39, 40, 42
 Merck 124
 Merling 84
 Mesnil 184
 Meyer, H. 41
 Meyer, H. H. 20
 Meyer, J. 99
 Meyer, K. H. 5
 Michaelis 161, 169
 Moles 152
 Morgenroth 179
 Morton 10
 Moureu 160
 Müller 62
 Murch 163

Nagai 124, 128
 Newbery 168
 Nicolaier 71
 Nicolle 184
 Niemann 83
 Noyes 31

Oldenberg 15
 Opatzky 6
 Ott 119
 Overton 20

Pasteur 144
 Pechmann 117

Perkin, jun. 111, 141
 Petrenko-Kritschenko 6
 Petrowa 68, 69
 Pfannenstiel 86
 Pfeiffer 36
 Pfitzinger 77, 79
 Phelps 31
 Philipps 168
 Pinner 25
 Prout 4
 Pschorr 110
 Pummerer 116
 Puyal 125
 Pyman 115, 117

Rabaut 107
 Radziszewski 116
 Raiziss 171
 Read 39
 Reynold 4
 Richard 99
 Rischbieth 116
 Robinson 87, 141
 Rolf 163
 Rosenmund 111, 122
 Roßner 112

Sadtler 7
 Salway 130
 Sarre 17
 Schaumann 125
 Schindler 16
 Schmiedeberg 62
 Schmidt, C. F. 125
 Schmidt, E. 126
 Schmidt, H. 172
 Schmidt, I. H. 163
 Schmidt, K. F. 141
 Schmidt, R. 12, 70
 Schmidt, R. E. 134
 Schnitzer 67
 Seidel 157
 Sertürner 13
 Simpson 6
 Skita 15, 128
 Skraup 48
 Slotta 39, 74, 109, 112, 120
 Sobel 109
 Späth 109, 111, 124, 125, 126, 141

Speyer 16, 17, 112
 Stephen 112
 Steudel 186
 Stolz 119
 Suszko 180

Takamine 119
 Teruuchi 107
 Thomae 25
 Thorne 40
 Tiffeneau 20
 Tijmstra 70
 Tillotson, jun. 31
 Traube 133
 Tréfovel 186
 Tschesche 74

Ullmann 94, 103, 182
 Urnschat 168
 Utzbachian 94

Vallée 186
 Vila 156
 Vogt 115, 116
 Voegtlin 168

Wagner, A. 121
 Wagner, C. 182
 Walden 121
 Walpole 110
 Warren 10
 Waser 108
 Wehsarg 117
 Werner 34
 Wieland 5, 11
 Will 129
 Willgerodt 23, 112
 Williamson 10
 Willstätter 11, 84, 85, 86
 Windaus 115, 116
 Wingler 11
 Winterstein 164
 Wischnegradsky 21
 Wöhler 129
 Wolff 116
 Wolfes 110

Zobel 110

Register der Deutschen Reichspatente.

Seite		Seite		Seite		Seite	
426	69	75 830	72	155 133	133	199 148	99
24 151	42, 176	77 174	55	155 632	120	205 449	164, 165
26 429	49	81 539	66	156 384	42	205 616	164
29 939	70	84 142	52	156 385	42	206 456	165
35 130	151	85 865	72	157 123	134	207 156	137
35 216	152	85 988	65	157 300	120	209 962	121
38 423	151	88 270	89	158 220	31	211 403	72
38 742	70	90 069	92	162 822	122	214 044	72, 73
38 973	72	90 245	92	164 833	109	216 640	121
39 887	14	90 959	58	165 727	122	218 466	74
40 377	56	91 121	91	166 358	122	220 355	120
44 779	184	91 122	91	166 359	31	222 451	120
47 602	85	91 370	175	167 211	67	223 839	120
48 356	69	93 110	154	168 553	42	224 953	164, 165
48 543	65	95 620	92	168 941	100	225 710	32, 33
49 073	27	95 621	92	169 746	99	229 815	79
49 366	27	95 622	92	169 787	99	230 043	111
49 739	152	95 623	92	169 819	99	230 412	182
52 129	146	95 853	88	170 629	31	231 969	163
52 982	5	96 539	92	172 568	96	232 879	163
53 834	54	97 334	93	173 610	100	233 069	108
53 937	182	97 672	92	173 631	100	233 118	148
55 280	68	104 361	102	175 080	98	233 551	111
58 129	68	105 102	79, 81	175 585	31	234 137	179
59 121	66	105 666	176	177 290	137	234 795	109
59 874	66	105 866	156	177 291	138	234 850	131
60 547	75	110 370	154	179 212	130	235 141	164
60 716	68	111 724	58	179 627	95	240 353	33
61 794	169	111 932	93	180 291	96	241 136	130
62 006	55	115 517	89	180 292	96	243 085	182
62 276	72	118 352	175	182 943	138	243 233	33
62 533	73	121 224	133	184 850	59	244 321	122
64 444	56	123 748	175	185 598	121	245 095	131
65 131	70	128 212	133	185 962	35	245 523	130
67 255	137	134 308	176	186 739	31	245 536	165
67 893	70	135 310	73	187 209	98	245 756	167
68 960	9	137 585	73	187 943	147	247 180	14
69 006	65	138 443	88	188 506	68	247 817	122
69 289	73	138 444	133	189 335	96	247 952	45
69 708	9	144 393	58	189 483	121	248 046	130
69 883	54	145 603	59	190 688	98	248 385	110
69 888	53	146 496	41	191 386	35	249 906	34
70 250	66	146 715	133	191 547	28	249 939	119
71 253	55	148 208	133	193 632	59	250 264	163, 164
71 261	57	150 799	25	193 634	123	250 743	138
71 312	119	151 545	23	194 748	95, 96	252 136	179
72 824	52	152 824	120	195 814	122	252 157	28
74 628	75	153 924	137	197 607	135		

Seite	Seite	Seite	Seite
252 158 29	271 894 165	332 204 102	406 210 136
252 872 115	275 200 35	335 993 39	406 215 87
252 873 115	275 215 33	335 994 39	406 636 4
252 874 115	277 540 121	339 914 8	406 715 87
253 159 34	278 122 185	346 949 179	406 768 138
254 092 164	280 740 5	347 460 8	408 869 87
254 421 173	282 097 33	347 608 33	408 870 16
254 438 121	283 105 34	347 609 34	412 169 118
254 711 60	286 431 17	351 085 142	416 014 8
254 712 180	286 432 165	352 381 87	417 170 5
254 860 130	286 760 34	354 950 87	422 076 150
254 861 130	287 001 34	358 125 36	433 182 118
256 116 115	287 304 79	360 423 60	442 719 37
257 641 160	289 342 148	360 688 39	451 730 177
258 059 164	289 454 165	360 961 135	462 090 4
259 503 60	289 910 148	362 539 82	463 576 74
260 233 15	290 522 95	364 031 183	467 627 61
260 235 167	291 541 152	364 033 183	467 639 113
261 229 154	291 922 152	365 683 16	468 305 127
262 048 34	293 467 81	375 717 168	468 758 163
263 460 167	296 915 160	377 914 157	469 285 60
264 014 167	296 916 17	380 919 16	469 782 127
264 246 137	300 672 86	386 486 139	472 466 127
264 267 154	302 401 86	388 534 120	476 643 61
268 158 43	306 939 179	389 359 87	479 348 60
268 172 164	307 807 179	389 881 107	481 436 128
269 544 119	309 508 38	390 658 150	495 534 127
270 253 168	310 426 38	401 870 138	500 521 60
271 157 138	310 427 39	403 083 4	501 607 109
271 682 33	313 320 169	403 507 5	
271 737 37	327 129 34	404 589 159	

Sachregister.

(Die Bearbeitung der Register verdanke ich Herrn Dr. K. R. Jacobi.)

- | | |
|---|--|
| <p> Abasin 34
 Acetaldehyd 8, 27, 55, 77, 92
 p-Acetamino-benzoesäure 94
 p-Acetamino-phenol 65
 p-Acetamino-phenoläther 102
 Acetanilid 61, 62, 64, 160
 Acetessigester 49, 50 ff., 139, 169
 Aceton 7, 23, 91, 99
 Aceton-amin 91
 Aceto-naphthon 80
 aceton-dicarbonsaures Calcium 87
 Aceton-dicarbonsäure 86, 116
 Aceton-dicarbonsäure-ester 87
 Acetophenon 25, 79
 Acetophenon-ammoniak 25
 Aceto-salicylsäure 80, 81
 Aceto-tetrahydro-naphthalin 80
 p-Acetyl-amino-allyl-phenoläther 102
 3-Acetyl-amino-4-oxy-anilin 171
 3-Acetyl-amino-4-oxy-phenyl-arsin-
 säuren 170
 Acetyl-p-amino-phenol 73
 p-Acetyl-amino-phenyl-stibinsäure 172
 Acetyl-harnstoff 42
 Acetylen 4, 8
 Acetylin 71
 Acetyl-isatin 103
 Acetyl-m-kresotinsäure 71
 <i>β</i>, <i>β</i>-Acetyl-methyl-trimethylen-tetrame-
 thyl-diamin 97
 Acetyl-nirvanol 39
 <i>β</i>-Acetyl-propyl-dimethylamin 97
 Acetyl-salicylsäure 71
 Acoin 101
 Acridine 180
 Acriflavin 181
 Acrolein 54, 77, 147
 Activin 150
 acylierte Harnstoffe als Schlafmittel 32
 Acylosal 71
 Adalin 20, 32, 43
 Adamon 29
 Adrenalin 84, 103, 106, 107, 111, 119,
 120, 121, 122, 123, 125
 l-Adrenalin-d-bitartrat 120
 Adrenalin-Synthesen 122
 Adrenalon 120 </p> | <p> Äthanolamine 119
 Äther 7, 9
 Äther-Darstellung 10
 Äther-Narkose 9
 Äther-peroxyd 11
 p-Äthoxy-acetanilid 63, 66
 Äthoxy-essigsäure 28
 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridin 182
 Äthoxy-phenyl-methyl-pyrazol 52
 2-Äthoxy-6-nitro-acridon 183
 2-Äthoxy-6-nitro-9-chlor-acridin 183
 2-Äthoxy-6-nitro-9-chlor-acridon 183
 Äthyl-äther 9
 Äthyl-alkohol 9
 Äthyl-amine 107
 Äthyl-barbitursäure 44
 Äthyl-bromid 5
 Äthylen-bromid 74, 75, 118
 Äthylen-chlorhydrin 95, 96, 109
 Äthylen-oxyd 109
 Äthyl-chlorid 5
 p-Äthyl-dioxy-azobenzol 65
 Äthylen 3, 5
 Äthylen-oxyd 99
 Äthylhalogenide 5
 Äthyl-merkaptan 26, 27
 Äthyl-phenyl-keton 127, 128
 Äthyl-propyl-barbitursäure 42
 Äthyl-valerinat 20
 Afridolviolett 184, 185
 Agurin 133
 Aktivkohle zur Acetylen-Reinigung 4
 Aldehyde als Schlafmittel 20
 Aldehydo-salicylsäure 81
 Aleudrin 37
 aliphatische Arsenverbindungen 158
 Alizarin 134
 Alkohol 8, 10
 Alkohole als Schlafmittel 20, 21
 Alkohol zur Chloroform-Darstellung 7
 p-Alkoxy-phenyl-propionsäure-amide
 111
 Allantoin 75
 Allional 44
 Allophansäure-ester 42
 Allyl-alkohol 102
 Allyl-bromid 43, 44, 45, 102, 118 </p> |
|---|--|

- Allyl-isopropyl-acetylharnstoff 34
 Allyl-isopropyl-barbitursäure 44
 6-Allyl-2-methoxy-phenol 118
 Aluminium-äthylat 11
 Aluminium-alkoholat 22
 Aluminium-chlorid 12, 22 34
 Alypin 100
 Amatin 71
 Amide als Schlafmittel 21, 27, 29
 8-Amido- α -naphthol-3,6-disulfonsäure 184
 Amido-R-säure 184
 Amino-aceto-veratrol 121
 β -Amino-äthylbromid 109
 p-Amino-allyl-phenyläther 102
 Amino-antipyrin 58, 59, 60, 168
 amino-antipyrin-sulfonsaures Natrium 59
 o-Amino-anisol 67
 p-Amino-benzoesäure 95, 96, 98, 186
 p-Amino-benzoesäure-äthylester 94
 Amino-benzoesäure-alkylester 93
 p-Amino-benzoyl-chlor-äthanol 96
 o-Amino-benzaldehyd 77, 79
 p-Amino-diphenylmethan 181
 4-Amino-2-mercapto-benzol-1-carbonsäure 157
 1-Amino-naphthalin-4,6,8-trisulfonsäure 185
 1,8-Amino-naphthol-3,6-disulfonsäure 185
 3-Amino-4-oxy-arsinoxyd 166
 p-Amino-m-oxy-benzoesäure-methylester 93
 3-Amino-4-oxy-1-nitrobenzol 165, 171
 o-Amino-phenol 147
 3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure 167, 171
 p-Amino-phenyl-arsinsäure 161, 163
 p-Amino-phenol 62, 63, 65, 66
 p-Amino-phenoläther 101
 Amino-phenyl-arsinsäure 170
 3-Amino-phenyl-arsinsäure 165
 p-Amino-phenyl-äthyl-dimethylamin 110
 p-Amino-phenyl-stibinsäure 173
 p-Amino-toluol 94
 Amylenhydrat 21, 24, 27, 37
 n-Amyl-propionsäure 160
 Analgetica 46
 Anästhesin 94
 Anhydro-formaldehyd-anilin 182
 Anilin 64, 65, 75, 77, 79, 81, 101, 161, 163
 Anis-aldehyd 108, 110
 Anisidin 101
 Anisol 108, 109
 Antiarthritica 46
 Antifebrin 51, 61, 62
 Antimon-Verbindungen 158
 antimonyl-brenzkatechin-disulfonsäures Natrium 172
 Antimosan vet. 172
 Antineuralgica 46
 Antipyretica 46
 Antipyrin 25, 44, 48, 50, 64, 131, 168, 169
 Antipyrin-arsinsäure 169
 Antipyrin-Methylierung 51
 Antisepsis 146
 Antiseptica 143
 Antitherinin 50
 1,8-Antirachinon-disulfonsäure 134
 1,5-Antirachinon-sulfonsäure 134
 Apochinin 179
 Apolysin 66
 Aponal 37
 Apothecin 98
 Aristochin 175, 176
 Aristol 151
 aromatische Äther 101
 " Arsenverbindungen 160
 Arrhenal 159
 Arsacetin 162
 Arsanilsäure 161, 163, 164, 169
 arsanilsaures Natrium 170
 Arsenik 158
 4-Arseno-di(1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon) 169
 Arseno-phenyl-glycin 162
 Arsen-oxyde 162
 Arsensäure 161, 163
 Arsensäure-anilid 160, 161
 Arseno-Verbindungen 162
 Arsen-Verbindungen 158
 Arsin-oxyd 166, 167
 Arsinsäuren 162, 169
 4-Arsinsäure-phenyl-dimethyl-pyrazolon 169
 Arterenol 121
 Arterenol-Synthesen 122
 Asepsis 146
 Aspirin 71, 131
 Atochinol 80
 Atophan 47, 75, 77, 82
 Atophan-allylester 80
 Atophan-amid 81
 Atophan-methylester 80
 Atophanyl-chlorid 81
 Atoxyl 166
 Atropin 88, 89
 Atropin-Gruppe 88
 Atoxyl 160, 161, 162
 Auro-thioglukose 158
 Avertin 11, 22
 Baldrianwurzel-Extrakt 27
 Balnoclorina 150

- Barbitursäure 21, 43, 150
 Barbitursäuren als Schlafmittel 37
 barbitursaures Natrium 154
 Benzaldehyd 77, 78, 128
 Benzidin 11
 Benzidin-sulfat 184
 Benzidin-3-sulfonsäure 184
 Benzo-azurine 62
 Benzoessäure-ester von Alkaminen 98
 Benzol 109, 127
 p-Benzol-oxy- ω -brom-acetophenon 123
 Benzol-sulfonsäure 135
 Benzonitril 113
 Benzosol 67, 68
 Benzoyl-tropein 88
 Benzyl-alkohol 101
 Benzyl-bromid 110
 Benzyl-cyanid 38
 Benzyliden-amino-phenol 65
 Benzyl-magnesium-bromid 130
 Berberin 130
 Biguanide 74
 Bilsenkraut 13
 Bis-brom-diäthyl-acetyl-harnstoff 33
 Bis-[dimethyl-arsen]-oxyd 159
 Bismogenol 173, 174
 Bis-phenyl-methyl-pyrazolon 51
 Biuret 42
 Boessigsäure-anhydrid 138
 Borneol 138
 Borneol-ester 138
 Bornyl-chlorid 137, 138
 Bortrioxyd 138
 Brechnuß 140
 Brechweinstein 171, 172
 Brenzkatechin 119
 brenzkatechin-disulfonsaures Natrium 172
 Brenzkatechin-monochlor-acetat 119
 Brenzkatechin-monomethyläther 67
 Brenztraubensäure 77, 78, 81
 Brom-acetamid 29
 Brom-acetylbromid 123
 Brom-äthylamin 104
 p-Brom-anisol 109
 Brom-antipyrin 58
 Brom-benzol 109
 d- α -Brom-campher- β -sulfonsäure 87, 120
 Brom-diäthyl-acetylbromid 32
 Brom-diäthyl-acetyl-carbaminsäure-phenyl-ester 33
 Brom-diäthyl-essigsäure 20
 Brom-essigsäure 66
 Brom-isovaleriansäure-bromid 35
 α -Brom-isovaleryl-bromid 35
 Bromkodeinon 17
 α -Brom-propionsäure-bromid 127
 α -Brom-propionyl-acetanilid 127
 α -Brom-propionyl-chlorid 127
 Bromural 20, 35
 α -Brom-valeriansäure 20
 4-Brom-veratrol 109
 Brucin 140
 Bürgisches Prinzip 37, 45
 α -Butoxy-cinchoninsäure-diäthyl-äthylen-diamin 103
 Butyl-aldehyd 25
 4-Butyl-amino-benzoyl-dimethyl-amino-äthanol 98
 sek. Butyl-barbitursäure 45
 sek. Butyl-brom-propenyl-barbitursäure 44
 Butyl-chloralhydrat 25, 60
 Cadetsche Flüssigkeit 159
 Calciumcarbid 4
 Camphen 137, 138
 Campher 136, 137, 138, 139, 142
 Campher-Ersatzpräparate 98
 Campher-Gruppe 136
 Campherrotöl 130
 Carbaminsäure-chlorid 34
 Carbaminsäure-ester 36
 8-Carboxy-methyl-p-methoxy-anilin 178
 Cardiazol 139, 141
 Caspis 173, 174
 Chemotherapeutica 143
 chemotherapeutischer Index 162, 186
 Chinarine 48, 175, 179
 Chinidinsulfat 175
 Chinin 48, 50, 102, 104, 144, 174, 176, 177, 178, 179, 180
 Chinin-Gewinnung 175
 Chinin-isoamyl-äther 103
 Chinin-kohlensäureester 176
 Chinin-monosulfat 175
 Chinolin 102, 107, 142
 Chinolin-äther 102, 104
 Chinolin-carbonsäure 105
 Chinolin-Derivate 174
 Chinolin-Synthesen 77
 2-Chinolon-4-carbonsäure 103
 Chinosol 147
 Chinuclidinkern 179
 Chlor 7
 Chlor zur Acetylen-Reinigung 4
 Chlor-acetamid 170
 Chlor-aceto-brenzkatechin 119
 Chlor-äthyl-diäthylamin 96
 Chloral 11, 22, 23
 Chloralhydrat 23, 79
 α -Chloralose 24
 Chloral-Synthese 24
 Chloramin-T 149
 o-Chlorbenzoessäure 138
 Chlorbenzol 64, 65
 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure 104
 Chlor-crotonsäure 55
 Chlor-essigester 170

- Chlor-essigsäure 8, 28, 30, 58, 66, 153
 Chloreton 23
 β -Chlor-hydrin 54
 Chlorkalk 7, 149
 Chlor-kohlensäure-ester 34, 62, 68, 81
 p-Chlor-m-kresol 147
 1,3,6-Chlor-kresol 148
 β -Chlor-milchsäure 54
 β -Chlor-milchsäure-ester 53
 o-Chlor-p-nitrobenzoesäure 182
 o-Chlor-p-nitrotoluol 182
 Chloroform 6, 23
 Chloroform Anschutz 9
 Chloroform medicinale Pictet 9
 Chloroform-Synthese 8
 Chlor-phenol 154
 o-Chlor-phenol 115
 p-Chlor-phenyl-ar. insäure 165
 o-Chlor-phenoxy-essigsäure 154
 β -Chlor-propion-aldehyd 54
 β -Chlor-propionsäure 54
 p-Chlor-xylol 147
 Chrysazin 134
 Cinchonidin-sulfat 175
 Cinchoninsäure 79
 Cinchoninsäure-chlorid 103
 Cinchonin-sulfat 175
 Citronensäure 86
 Chlorina 150
 Cocain 83, 86, 92, 97, 103, 177
 Cocain-Gruppe 83
 Cocain-Synthese 86
 Coffein 131, 132, 136, 142
 Coffetylil 131
 Compral 36
 Coramin 139, 141, 142
 Coryfin 28
 Cotarnin 129, 130
 Cotarnin-chlorid 131
 Crotonsäure 53, 55
 Cuprein 103, 179
 Curral 43
 Curtius'scher Abbau 116
 Cyan-acetyl-dimethylharnstoff 133
 Cyan-essigsäure 30, 42, 132
 Cyan-essigester 31
 Cyansäure 34
 Cyan-methylamino-antipyrin 59
 Cyclo-hexanon 141
 Cyclo-hexenyl-äthyl-diimino-barbitur-
säure 46
 1,2-Cyclohexenyl-bromid 46
 1,2-Cyclohexenyl-cyan-essigester 46
 α , β -Cyclo-pentamethylen-tetrazol 141
 Dekamethylen-biguanid 74
 Dekamethylen-diamin 74
 Dekamethylen-dibiguanid 74
 Desinfektion 146
 Diaceton-alkohol 91
 Diaceton-amin 91, 92
 p-Diäthoxy-azobenzol 65
 Diäthyl-acetonitril 31
 Diäthyl-acetyl-chlorid 33
 Diäthyl-acetyl-harnstoff 33
 Diäthyl-acetyl-isocyanat 33
 Diäthyl-äther 9, 10
 Diäthyl-allyl-acetamid 30
 Diäthylamin 95, 96, 104, 118
 Diäthylamino-äthanol 95, 96
 Diäthylamino-äthylchlorid 118
 N-Diäthylamino-isopentyl-8-amino-6-
methoxy-chinolin 177
 Diäthylamino-propyl-methyl-keton 178
 Diäthyl-barbitursäure 39, 40, 41, 42, 43
 Diäthyl-barbitursäure-chlorid 40
 Diäthyl-brom-acetamid 29, 34
 Diäthylbrom-acetylbromid 33, 35
 Diäthyl-brom-acetyl-carbaminsäure-
halogenid 34
 Diäthyl-brom-acetyl-cyanamid 33
 Diäthyl-brom-acetyl-isocyanat 34
 Diäthyl bromessigsäure 31, 32, 34
 Diäthyl-cyan-acetylharnstoff 42
 Diäthyl-cyan-essigester 31, 41, 42
 Diäthyl-essigsäure 31
 Diäthyl-essigsäure-ureid 40
 5,5-Diäthyl-hydantoin 38
 Diäthyl-imino-barbitursäure 42
 Diäthyl-malonamid 42
 Diäthyl-malonester 30, 41
 Diäthyl-malonsäure 31, 40
 Diäthyl-malonsäure-diäthylester 40
 Diäthyl-malonsäure-halbechlorid 45
 Diäthyl-malonyl-amid 42
 Diäthyl-malonyl-chlorid 40, 41
 Diäthyl-malonyl-thioharnstoff 43
 Diäthyl-malonursäure 34
 Dial 43
 Diallyl-acetyl-isovaleranyl-harnstoff 35
 Diallyl-barbitursäure 43
 Diallyl-hydantoin 38
 1,3-Diamino-aceton 117
 Diamino-acridin 182
 3,6-Diamino-acridin-chlormethylat 181
 Diamino-dihydro-acridin 182
 4,5-Diamino-2,6-dioxy-pyrimidin 133
 Diamino-diphenyl-arsinsäure 163
 p, p'-Diamino-diphenyl-urethan 182
 3,6-Diamino-10-methyl-acridin 182
 o-Dianisidin 62
 Diaspirin 72
 Diazobenzol-sulfosäure 93, 164
 Dibenzyl-barbitursäure 42
 Dibrom-acetaldehyd 12
 Dibromin 150
 β , δ -Dibrom-lävulinsäure 116
 1,2-Dibrom-1-methoxy-propan 126
 1,2-Dibrom-2,3-propylen 45
 Dibrom-zimtsäure 29

- Dibutyl-barbitursäure 42
 3,4-Dicarbäthoxy-dioxy- ω -nitro-styrol 122
 sym. Dichlor-aceton 100
 α -Dichlor-hydrin 37, 100
 Dichlor-methan 6
 Dicodid 15
 Dicyan-diamid 42
 Dicyan-diamidin 42
 Dihydro-atophan 78
 Dihydro-cuprein 179
 Dihydro-isochinolin 129
 Dihydro-codein 15
 Dihydro-codeinon 16
 Dihydro-morphin 15
 Dihydro-morphinon 16
 Dihydro-thebain 16
 Di-isonitroso-aceton 117
 β -3,5-Dijod-4-[3',5'-dijod-4'-oxy-phenoxy]-phenyl- α -amino-propionsäure 113
 3,5-Dijod-4-[4'-methoxy-phenoxy]-nitrobenzol 112
 Dijod-4-nitranilin 112
 3,5-Dijod-tyrosin 112
 Dilauid 15
 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin 114
 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-isochinolinium-hydroxyd 114
 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-isochinolinium-chlorid 114
 Dimethyl-amin 97, 99
 Dimethyl-amino-antipyrin 57, 59
 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxy-pyrimidin 133
 Dimethyl-amino-diphenyl-methan 181
 Dimethyl-amino-isopentyl-alkohol 97
 Dimethyl-arsinsäure 159
 Dimethyl-barbitursäure 40, 42
 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-pyrimidin 133
 α , β -Dimethyl- γ -dimethylamino-propyl-alkohol 96
 Dimethyl-diphenyl-disulfid 153
 Dimethyl-harnstoff 132
 Dimethyl-quecksilber 155
 Dinatrium-phosphat 41
 Dinitro-arsanilsäure 164
 Diocain 102
 Dionin 14
 1,8-Dioxy-anthrachinon 135
 Dioxy-benzoesäure-monomethyläther 174
 p,p'-Dioxy-m,m'-diamino-arseno-benzol 162
 Diphenol-isatin 136
 Diphenyl-amin 107, 181
 Diphenyl-amin-carbonsäure 183
 Diphenyl-carbonat 42, 176
 Diphenyl-dinitroso-piperazin 75
 Diphenyl-methan 107
 Diphenyl-quecksilber 155
 Diplosal 71
 Dipropyl-barbitursäure 42
 Dipropyl-malonyl-guanidin 43
 Disulfone als Schlafmittel 20, 25
 Diuretica 132
 Diuretin 133
 Dormalgin 44
 Dormen 35
 Dormiol 24
 Dulcin 66
 Duotal 67
 Ecgonin 84, 85, 93
 Ecgonin-methylester 87, 89
 Edelmetall-Katalysator 60, 86, 120, 121, 127, 128, 179
 Ehrlich-Hata 606 102
 Elarson 159, 160
 Elityran 113
 Ephedralin 125
 Ephedra vulgaris 124
 Ephedrin 18, 107, 119, 124, 126, 127, 128
 ψ -Ephedrin 126
 Ephedrin-Racemat 128
 Ephetonin 107, 126
 Epinin 107, 113
 Erlenmeyersche Aminosäure-Synthese 113
 Erucasäure 159
 Ester als Schlafmittel 20, 27
 Eucain 90, 92
 Eucain A 90, 91
 Eucain B 90, 91, 92
 Euchinin 174, 175
 Eucodal 17
 Eucupin 102, 104, 180
 Eugenol 122
 Eucodal 15
 Eumydrin 88
 Eupaverin 17
 Euphtalmin 91, 92
 Excitantia 131
 Fällungsmethode zur Acetylenreinigung 4
 Fantan 80
 Farbstoffe 183
 Fluoren 108
 Formaldehyd 97, 115, 116, 148
 Formaldehyd-bisulfit-natrium 158
 Formaldehyd-sulfoxylat 61, 167, 169
 Formaldehyd-Verbindungen 146, 148
 Formamin 148
 Friedel-Craftsche Reaktion 25, 109, 127
 Fuadin 172
 Fuselöl-amylen 21

Gardan 60, 61
 Gärungs-amyalkohol 21, 27
 Germanin 145, 183, 185, 186
 Glukose 24
 Glucuronsäure 22, 24, 62, 136
 Glycerin 25, 37, 102, 147
 Glykokoll 62
 Glykokoll-ester 66
 Glyoxal 115
 Glyoxalin 115
 Glyoxyl-propionsäure 116
 Gold-Verbindungen 156
 Gravitol 117
 Gravitol-Synthese 118
 Grignardsche Verbindungen 22
 Guajakol 67, 68, 71, 118, 147
 Guajakol-Gruppe 67
 o-Guajakol-sulfonsäure 68
 Guanidin 42, 101
 Guanidin-sulfat 46
 Guano 133
 Guanyl-thioharnstoff 74
 Gynäclorina 150
 Gynoval 28

 β -Halogen-crotonsäure-ester 56
 halogenhaltige Desinfektionsmittel 149
 Halogenide als Narcotica 5
 β -Halogen-propionsäure-ester 53
 Halogen-Verbindungen 146
 Harnsäure 75, 133
 harnsaures Lithium 75
 Harnstoffe, acylierte als Schlafmittel 27
 Heconal 37
 Heliotropin 121
 Helon 131
 Heptin 160
 Heptin-chlor-arsenoxyd 160
 Heptin-chlor-arsinsäure 160
 heptin-chlor-arsinsaures Ammonium 160
 Heroin 15
 Hexamethylen-tetramin 148
 Hexeton 139, 141
 Hexeton-dicarbonsäure-ester 139
 Hexophan 81
 Hippursäure-chlorid 121
 Histamin 107, 108, 115, 116, 117
 Histidin 115
 Höllestein 156
 Hofmannscher Abbau 38, 111, 130, 178
 Holocain 101, 102
 Homatropin 88, 90
 Homoflavin 181
 Homo-piperonyl-amin 130, 131
 Homoveratrum-aldehyd 114
 Hordenin 106, 107, 108, 109, 110, 111
 H-Säure 184
 Hydantoine 21
 Hydantoine als Schlafmittel 37

Hydrastin 129
 Hydrastinin 129, 130
 Hydrastinin-chlorid 131
 Hydrastis canadensis 129
 Hydrochinin 180
 Hydro-cuprein 179, 180
 Hydrosept 150
 Hydro-zimtsäure 130
 Hypnal 25
 Hypnon 25
 Hypnotica 18

 Ichthyol 152
 Imidazol 116
 β -Imidazol-äthylamin 115
 β -Imidazol-propionsäure 116
 4-Imino-methylen-natriumsulfit-2-mercapto-benzol-1-sulfonsäure 158
 Indigo 79
 Indigo-Darstellung 8
 Indophenol-Reaktion 62
 Indoxyl-Schmelze 79
 Inhalations-Anästhetica 3
 Insulin 74
 Isacen 135, 136
 Isatin 79, 81, 82, 103, 136
 Isatinsäure 79
 Isoborneol 137
 Isoborneol-essigester 138
 Isobornyl-formiat 137
 Isobutyl-aldehyd 139
 Isobutyliden-diacetessigester 139
 Isochinolin 129
 Isoeugenol 122
 Isomyristicin 130
 Isopral 22
 Isopren 97
 Isopropyl-barbitursäure 44, 45
 Isopropyl-brompropenyl-barbitursäure 44
 Isosafrol 121, 130
 Isovaleriansäure-borncolester 28
 Isovaleriansäure-diäthylamid 29
 Isovaleriansäure-isoamylester 27
 Isovaleriansäure-isoborncolester 28
 Istizin 134

 Jod-acetophenon 80
 Jod- α -dioxy-propan 152
 Jodoform 150
 Jodol 151
 Jothion 152
 Jodtinktur 151

 Kairin 48
 Kakodylsäure 159
 Kalium-hydrosulfid 26
 Ketone als Schlafmittel 20
 Kharsivan 166
 Kodein 13, 15, 16, 17

- Kodeinon 16, 17
 Kohlenwasserstoffe als Narcotica 3
 Kresol 137
 m-Kresol 71, 146, 148
 p-Kresol 93, 148
 m-Kresotinsäure 71
 Krysolgan 157
 Krystalläther 11

 Lachgas 4, 10
 Laktophenin 66
 Laudanosin 114
 Lävulinsäure 116
 Lävulinsäure-phenylhydrazon 50
 Laxantia 134
 Laxin 135
 ϵ -Leucin-laktam 141
 Lokalanästhetica 83
 Luminal 45
 Luminal-natrium 45
 Lysidin 75
 Lysol 146, 148

 Malonester 43, 150
 Malonsäure 30, 55, 103, 111
 Malonsäure-diäthylester 30
 Mandelsäure 88
 Medinal 41
 Meerträubchen 124
 Mekonsäure 13
 Melubrin 60, 168
 Menthol 28
 Merkuro-cyanat 35
 Merkurosäure 153
 Mesityloxyd 91
 Mesotal 73
 Mesurol 173, 174
 p-Methoxy-acetanilid 177
 6-Methoxy-8-amino-chinolin 177, 178
 p-Methoxy-chlor-acetophenon 109
 o-Methoxy-chlor-acetophenon 110
 p-Methoxy-o-nitranilin 177
 p-Methoxy-o-nitro-acetanilid 177
 6-Methoxy-8-nitro-chinolin 177
 p-Methoxy-phenyl-äthylalkohol 109
 p-Methoxy-phenyl-magnesium-bromid 109
 p-Methoxy-toluol 108
 β -Methyl-amino-äthylchlorid 109
 Methyl-arsinsäure 159
 Methyl-äthyl-äther 9
 Methyl-äthyl-barbitursäure 42
 Methyl-äthyl-essigsäure 20
 Methyl-äthyl-keton 27, 97, 112
 Methyl-benzylamin 127
 Methyl-ecgonin-methylester 85
 Methylen-chlorid 6
 Methylen-amino-antipyrin 59
 Methylenblau 178, 183
 α -Methyl-indol 49

 3-Methyl-5-isopropyl- Δ^2 -keto-R-hexen 139
 Methyl-phenyl-pyrazolidon 55
 Methyl-phenyl-pyrazolon 50, 51, 52, 54, 55
 Methyl-propyl-äther 9
 Methyl-propyl-carbinol 37
 Methyl-pyrrol-diessigester 86
 N-Methyl-pyrrolidin-diessigester 86
 Methyl-thioharnstoff 74
 8-Methyl-xanthin 133
 Miamin 150
 Mitigal 152
 Molekül-Verbindungen 36, 60
 Monoacetyl-p-phenylen-diamin 173
 Monoäthyl-harnstoff 43
 Monochlor-aceton 99
 Monochlor-methan 6
 Monochlor-methyläther 73
 Monoglykol-ester 73
 Morgenrothsche Basen 179
 Morphin 12, 13, 15, 17
 Morphin-Alkylierung 14
 Morphinum 12
 Muskatblütenöl 150
 Myosalvarsan 167
 Myristizin 130
 Myristizin-aldehyd 130

 Naphthalin 83
 Naphthol 147
 Narcein 13
 Narcoform 5
 Narkose-Chloroform 8
 Narcotica 3
 Narcotin 129
 Narcylen 4
 Narcylen-Narkose 5
 Natrium-acetessigester 178
 Natrium-cyanessigester 46
 Natrium-kakodylat 159
 Natrium-salicylat 74, 133, 139
 Neo-antimosan 172
 Neo-bornyval 28
 Neo-salvarsan 167, 168
 Neo-silbersalvarsan 168
 Neo-stibosan 172, 173
 Neo-synthalin 74
 Neuronal 29, 32, 34
 Neuronal-Darstellung 31
 Neuronal-Synthese 41
 nichtflüchtige Narcotica 12
 Nickel-Katalysator 60, 127
 Nikotin 106, 142
 Nikotinsäure 142
 Nikotinsäure-amide 143
 Nikotinsäure-chlorid 142
 Nikotinsäure-diäthylamid 142, 143
 Nikotinsäure-diallylamid 143
 Nikotinsäure-diisobutylamid 143

Nikotinsäure-dimethylamid 143
 Nikotinsäure-dipropylamid 143
 Nirvanol-Synthese 38
 o-Nitranilin 163
 p-Nitranilin 64, 65, 112, 184
 o- und p-Nitro-acetanilid 62, 64
 ω-Nitro-aceto-piperon 122
 Nitro-athan 128
 4-Nitro-2-amino-1-carbonsäure 157
 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure 163
 o-Nitro-anisol 67
 3-Nitro-arsamilsäure 164
 p-Nitro-benzoesäure 94, 95
 p-Nitro-benzoesäure-diäthylamino-äthylester 95
 Nitrobenzol 65
 p-Nitro-benzoyl-chloräthanol 95, 96
 m-Nitro-benzoyl-chlorid 185
 p-Nitro-benzoyl-chlorid 95, 97, 185
 p-Nitro-benzoyl-urethan 95
 p-Nitro-benzyl-cyanid 110
 o- und p-Nitro-chlorbenzol 64, 65
 Nitro-methan 110, 130
 3-Nitro-4-methyl-benzoylchlorid 185
 3-Nitro-4-oxy-anilin 164
 3-Nitro-4-oxy-arsanilsäure 164
 3-Nitro-4-oxy-diazobenzol-sulfonsäure 164
 3-Nitro-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure 164, 165, 167, 171
 p-Nitro-phenethol 164
 o-Nitro-phenol 63, 64, 67, 147
 p-Nitro-phenol 62, 65, 73
 p-Nitro-phenolkalium 102
 p-Nitro-phenyl-arsinsäure 163
 p-Nitro-phenyl-essigsäure 110
 p-Nitro-salol 73
 Nitroso-antipyrin 57, 58, 59, 60
 Nitroso-dimethylamin 58
 ω-Nitro-styrol 111, 122, 130
 p-Nitro-toluol 94, 95
 Noctal 44
 Norcocaine 90
 Nor-Verbindungen 131
 Novalgin 60, 61
 Novarsan 166
 Novaspirin 72
 Novasurol 132, 154
 Novatophan 80
 Novocain 95, 97, 98, 104, 117, 177
 Novonal 30, 32, 35

Opiansäure 129
 Opium 13, 16, 129
 Optochin 180
 Orthoform 93, 94
 Orthoform neu 93
 Oxal-essigester 53
 Oxal-essigsäure 78
 Oxalsäure 138

Oxalyl-chlorid 33
 Oxy-acetophenon 80
 Oxy-amino-benzoesäure 93
 p-Oxy-m-amino-benzoesäure-methylester 93
 Oxy-anthrachinon 134
 Oxy-benzoesäure 70
 m-Oxy-benzoesäure 178
 o-Oxy-benzoesäure 69
 p-Oxy-benzoesäure 93
 p-Oxy-benzoesäure-methylester 93
 8-Oxy-chinolin 48, 75, 147
 ε-Oxy-α, δ-diketo-aldehyd 116
 Oxy-kodeinon 17
 Oxy-kodeinon-oxim 17
 γ-Oxy-lävulin-aldehyd 116
 Oxy-maleinsäure 78
 Oxy-mercuri-o-chlor-phenoxy-essigsäure 154
 Oxy-mercuri-salicylessigsäure 154
 p-Oxy-methylamino-acetophenon 123
 Oxy-methyl-chinizin 49
 α-Oxy-methyl-furfuro 116
 Oxy-methyl-glyoxalin 117
 o-Oxy-m-nitro-phenyl-arsinsäure 165
 p-Oxy-phenyl-arsinsäure 165
 p-Oxy-phenyl-äthylamin 107
 8-Oxy-2-phenyl-cinchoninsäure 76
 Oxy-piperidin-benzoesäure-ester 90
 γ-Oxy-piperidin-carbonsäure 91
 Oxy-γ-pyron-dicarbonssäure 13

Palladium als Katalysator 15
 Palladium-Tierkohle 17
 Panflavin 181
 Pantocain 98
 Pantopon 13
 Papaverin 13, 17, 18, 114
 Paracodin 15
 Paraform-aldehyd 148
 Paralaudin 15
 Paraldehyd 25, 92
 Paranoval 41
 Pentan 3
 Percain 103, 104, 117
 Perkinsche Synthese 111
 Pernocton 44
 Peronin 14
 Petrolagar 135
 Phanodorm 45
 Phenacetin 62, 63, 66, 69, 101, 102, 131, 174, 177
 Phenacetin-Gruppe 47, 61
 Phenetedin 64, 65, 66, 101, 182
 Phenokoll 66
 Phenol 63, 65, 69, 72, 135, 137, 146, 163, 164
 Phenol-arsinsäure 164
 Phenol-kalium 93
 phenol-kohlensaures Natrium 70

- Phenol-natrium 42, 69, 70, 176
 Phenol-natrium-o-carbonsäure 70
 Phenol-phthalein 135
 Phenyl-äthyl-alkohol 109
 Phenyl-äthylamin 106, 108, 110, 130
 Phenyl-äthanolamin 107
 Phenyl-äthylamino-acetamid 39
 Phenyl-äthylamino-acetonitril 39
 Phenyl-äthylamino-essigester 39
 Phenyl-äthyl-barbitursäure 45
 Phenyl-äthyl-dimethylamin 109
 5-Phenyl-5-äthyl-hydantoin 38
 Phenyl-äthyl-bromid 109
 Phenyl-äthyl-keton 38, 39
 Phenyl-äthyl-malonamid 38
 Phenyl-äthyl-malonsäure 38
 Phenyl-äthyl-ureido-acetonitril 39
 Phenyl-arsinsäure 169, 170
 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-chlor-pyrazol 169
 Phenyl-barbitursäure 45
 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure 76
 2-Phenyl-cinchoninsäure 76
 Phenyl-cyan-acetamid 38
 Phenyl-cyanessigsäure-äthylester 38
 Phenylglycin-amid-arsinsäure 169
 Phenyl-hydrazin 49, 50, 55
 Phenyl-hydrazin-arsinsäure 169
 Phenyl-hydroxylamin 65
 Phenyl-malonester 45
 1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propan 126
 1-Phenyl-1-methoxy-2-methylaminopropan 126
 Phenyl-methyl-äthoxy-pyrazol 52
 1-Phenyl-2-methyl-hydrazin 56
 Phenyl-methyl-pyrazolon 169
 1-Phenyl-1-oxo-2-brom-propan 127
 1-Phenyl-1,2-propandion 128
 Phenyl-propionsäure-amid 111
 Phenyl-pyrazolidon 54
 Phenyl-pyrazolon 54, 55
 Phenyl-quecksilber-chlorid 155
 Phenyl-quecksilber-sulfid 155
 Phoron 91
 Phosgen 8
 Phthalamido-aceto-veratrol 121
 Phthal-glycyl-chlorid 121
 Phthalimid-kalium 109
 Phthalsäure-anhydrid 135
 phthalsäures Cotarnin 129
 Pinen 137, 138
 Pinen-hydrochlorid 137
 Piperazin 75
 Piperonal 121, 122, 123, 130
 Plasmochin 145, 177, 178, 179
 Plasmochincompositum 179
 Platinmetalle 123
 Platinmohr 16, 17
 Propionsäure-bromid 127
 Propional 43
 Propyl-aldehyd 126
 Propyl-butyl-barbitursäure 42
 Propylen 4
 Protargol 156
 Protokatchu-aldehyd 122, 123
 Psicain 85, 86, 87
 Purgatin 134
 Purgin 135
 Purin-Derivate 131
 Pyramidon 25, 36, 37, 44, 57, 61, 174
 Pyrazolon-carbonsäure-ester 53
 Pyridin-2,3-dicarbonsäure-anhydrid 143
 Pyrogallol 147
 Pyrrol 87
 Quecksilber-chlorid 153
 Quecksilber-dipropionsäure 155
 Quecksilberoxyd als Katalysator 8
 Rivanol 182
 Rohacetylen 4
 Rohcocain 85
 Rüböl 159
 Saccharin 41, 149
 Safrol 130
 Sagrotan 147
 Salicyl-aldehyd 69
 Salicyl-metaphosphorsäure 72
 Salicyl-essigsäure 154
 Salicylsäure 57, 69, 71, 72, 73, 81, 138, 144, 153
 Salicylsäure-Gruppe 47, 69
 Salipyrin 57
 Salol 72
 Salophen 66, 73
 Salvarsan 153, 162, 166, 167, 168, 178
 Salvarsan-natrium 164
 Salyrgan 132, 155
 Sandmeyersche Reaktion 113, 164
 Sassafrasöl 130
 Schwefel-Verbindungen 146
 Schwermetall-Verbindungen 146, 153
 Schiffsche Basen 78, 81
 Sedativa 18
 Sedormid 35
 Silber-Eiweiß-Verbindungen 156
 Silbersalvarsan 168
 Silber-Verbindungen 156
 Skopolamin 12
 Skraupsche Chinolin-Synthese 77, 147, 177, 178
 Soamin 161
 Solästhin 6
 Solarson 159, 160
 Solganal 158
 Solganal B 158
 Somnifen 44
 Somnoform 5
 Spirocid 165, 170

Spirosal 73
 Spiritus-Gesetz 7
 Sputamin 150
 Stibenyl 172
 Stibosan 172
 Stickoxydul 4, 10
 Stovain 98
 Stovarsol 170
 Strychnin-Gruppe 140
 Stypticin 129
 Styptol 129
 Sublimat 153
 Succin-dialdehyd 87
 Succinyl-diessigester 86
 Succinyl-dioxim 87
 Sulfanilsäure 161
 Sulfonal 26
 Sulfoxyl-salvarsan 168
 Suprarenin 84, 107, 119, 121
 Sympathol 123
 Sympathomimetica 105
 Synephrin 107, 119, 123
 Synthalin 74

 Teilungskoeffizient Wasser zu Öl 20
 Tenosin 108, 115
 Terpentinöl 137
 Tetrachlorkohlenstoff 6, 8
 Tetrachlormethan 6
 Tetrahydro-atophan 77, 78
 Tetrahydro-oxychinolin 48
 Tetrahydro-papaverin 114
 Tetraiod-pyrrol 151
 Tetralin 110
 Tetramino-diphenyl-methan 182
 α -Tetralon 83
 Tetramethyl-xanthin 133
 Tetra-salicylid 9
 Tetrolsäure-ester 53, 55
 Tetronal 26
 Tetrophan 82
 Thebain 13, 15, 16, 17
 Theobromin 132, 133
 Theocin-natr. acetic. 134
 Theophyllin 132, 133
 Theophyllin-natriumsalicylat 134
 Thiobismol 174
 Thiocol 68
 thioglykolsaures Natrium 174
 Thioglyoxalin-Derivate 116
 Thioharnstoff 42
 Thiol-aminomethyl-glyoxalin 117
 Thoroxyd als Katalysator 25
 Thymol-Lösung 152
 Tollkirsche 88
 o-Toluidin 184
 p-Toluidin 181
 Toluol 110
 p-Toluol-sulfo-methylamid-kalium 127

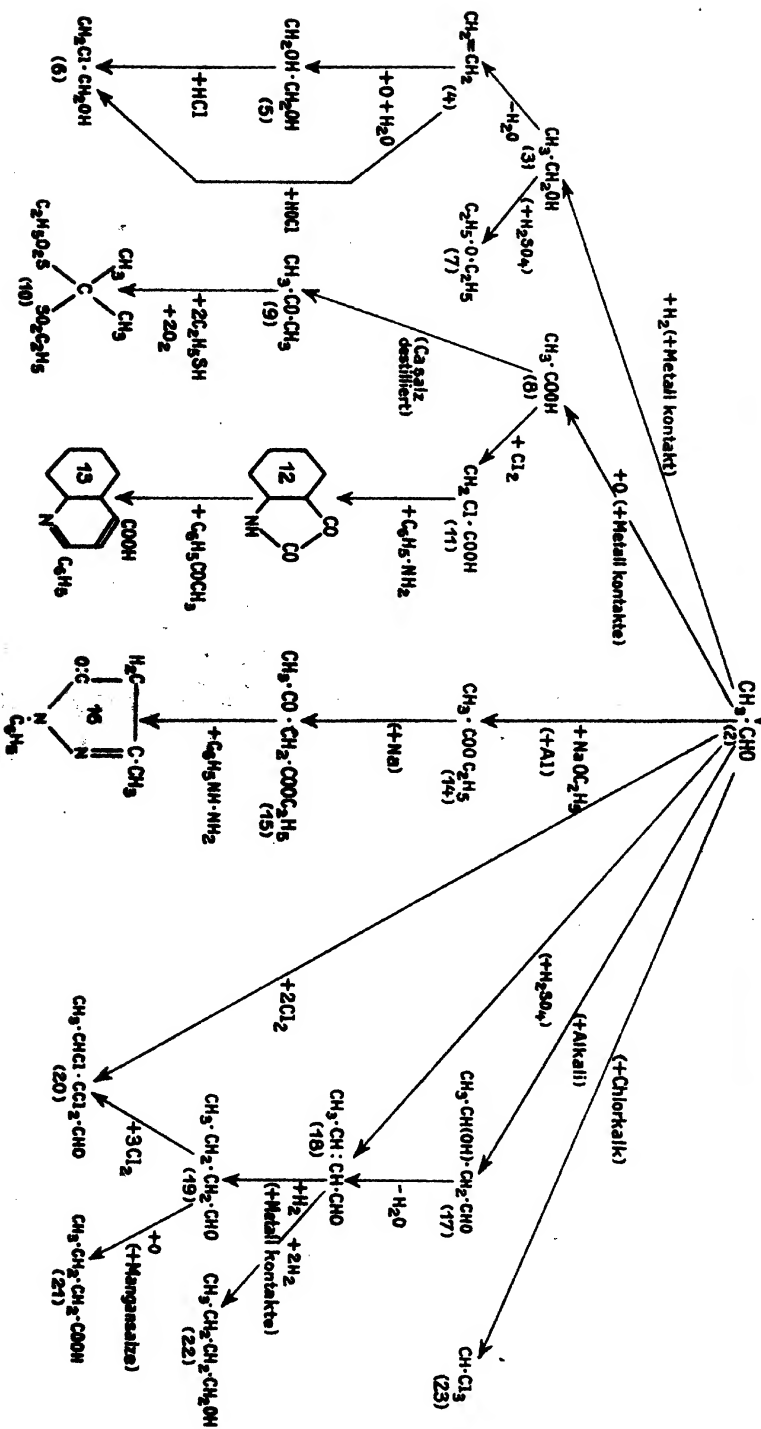
p-Toluol-sulfo- α -methylamido-propio-phenon 127
 p-Toluol-sulfo-methylamido-aceto-veratrol 121
 o- und p-Toluol-sulfonsäure 149
 p-Toluol-sulfonsäure-amid 150
 p-Toluol-sulfonsäure-chlorid 149, 150, 178
 p-Toluol-sulfonsäure-methylester 182
 Triaceton-amin 91
 Tribismutyl-weinsäure 174
 Tribrom-acetaldehyd 11
 Tribrom-äthylalkohol 11, 22
 Tribrom-propan 45
 Trichlor-acetaldehyd 7
 Trichlor-aceton 7
 Trichlor-äthylalkohol 12, 22, 36
 Trichlor-essigsäure 8
 Trichlor-isopropyl-alkohol 23
 Trichlormethan 6
 Trichlor-tertiär-butylalkohol 23
 Trigemin 25, 60
 1,2,3-Triiod-5-nitrobenzol 112
 Trimethyl-äthylmethan 3
 Trimethylen-chlorhydrin 54
 Trimethylen-glykol 54
 Trimethyl- γ -piperidon 92
 Trimethyl- γ -piperidyl-alkohol 92
 Trimethyl-xanthin 132
 Trional 26, 27, 29
 Trioxy-anthrachinon 134
 Trioxy-methylen 73, 148
 Tropacocain 88
 Tropasäure-ester 89
 Tropin 84, 85, 88, 92
 ψ -Tropin 85, 89, 92
 Tropin-benzoesäure-ester 88
 Tropin-mandelsäure-ester 88
 Tropinon 86, 87, 89
 Tropinon-carbonsäure 87
 Tropinonsäure-carbonsäureester 86, 87
 Tropinon-dicarbonsäure 87
 Tropinon-dicarbonsäureester 87
 Tropin-tropasäure-ester 88
 Trypaflavin 181, 182, 183
 Trypanblau 184
 Trypanrot 184
 Tryparsamid 169
 Tutocain 96, 98, 99
 Tyramin 106, 107, 109, 110, 111
 Tyrosin 107
 Tyroxin 111

 Undekamethylen-biguanid 74
 Urethan 36, 43, 81
 Urethane als Schlafmittel 27, 35
 Urochloralsäure 22, 24
 Urotropin 148

-
- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Valamin 27 | Weinöl 10 |
| n-Valeriansäure 20 | Weinsäure 78 |
| Validol 27 | Wismut-hydrat 173 |
| Valyl 29 | Wismut-salicylat 174 |
| Vanillin 121, 122 | Wismut-thio-glykolsäure 174 |
| Vanillin-methyläther 121 | Wismut-Verbindungen 158 |
| Veratrol 121 | |
| Veratrum-aldehyd 114, 121, 122, 123 | Xanthin-Derivate 131 |
| Veronal 29, 40, 41, 42, 49 | |
| Voluntal 22, 36, 37 | Zimtsäure 29, 98, 111, 130 |
| Vuzin 180 | |
-

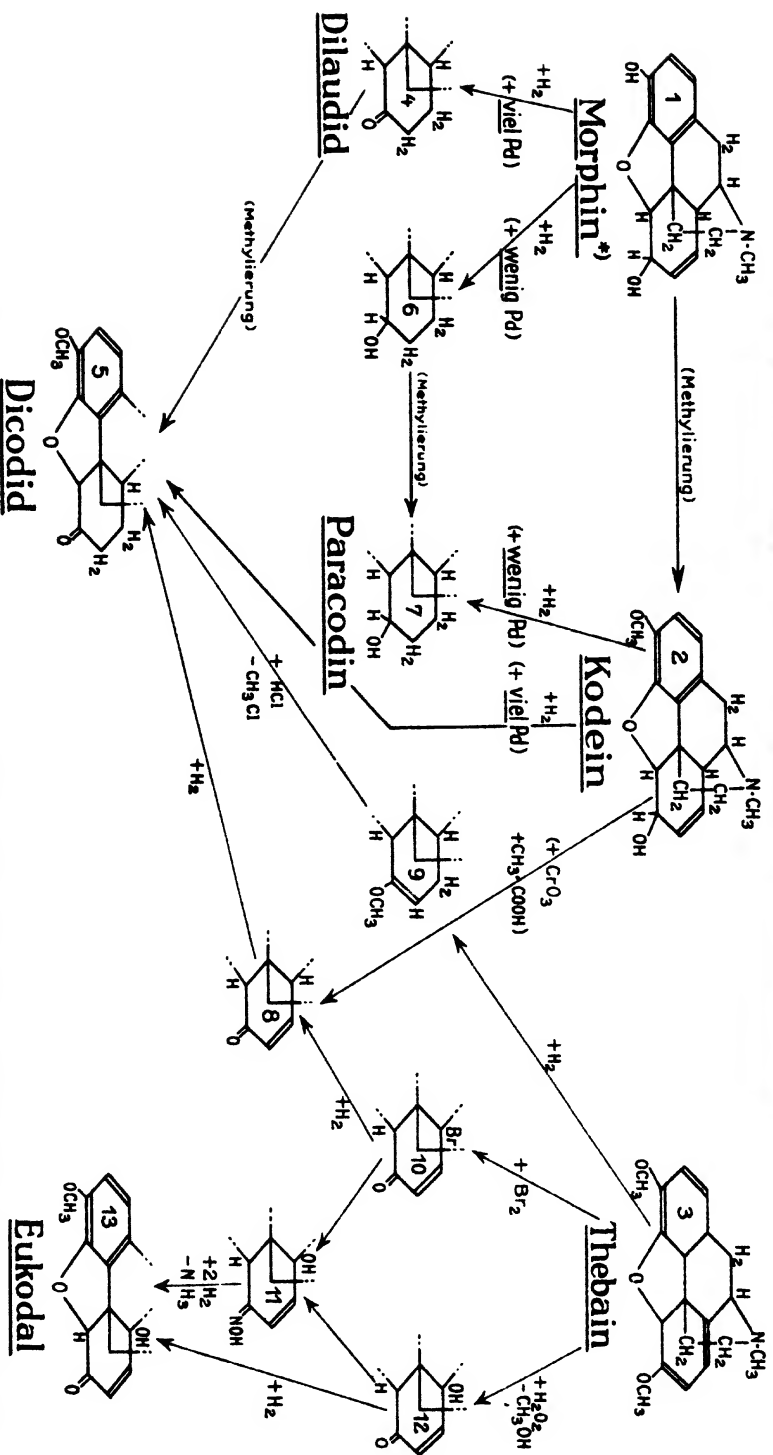
Synthesen aus Kalk und Kohle

Tafel 1
(zu Seite 8)



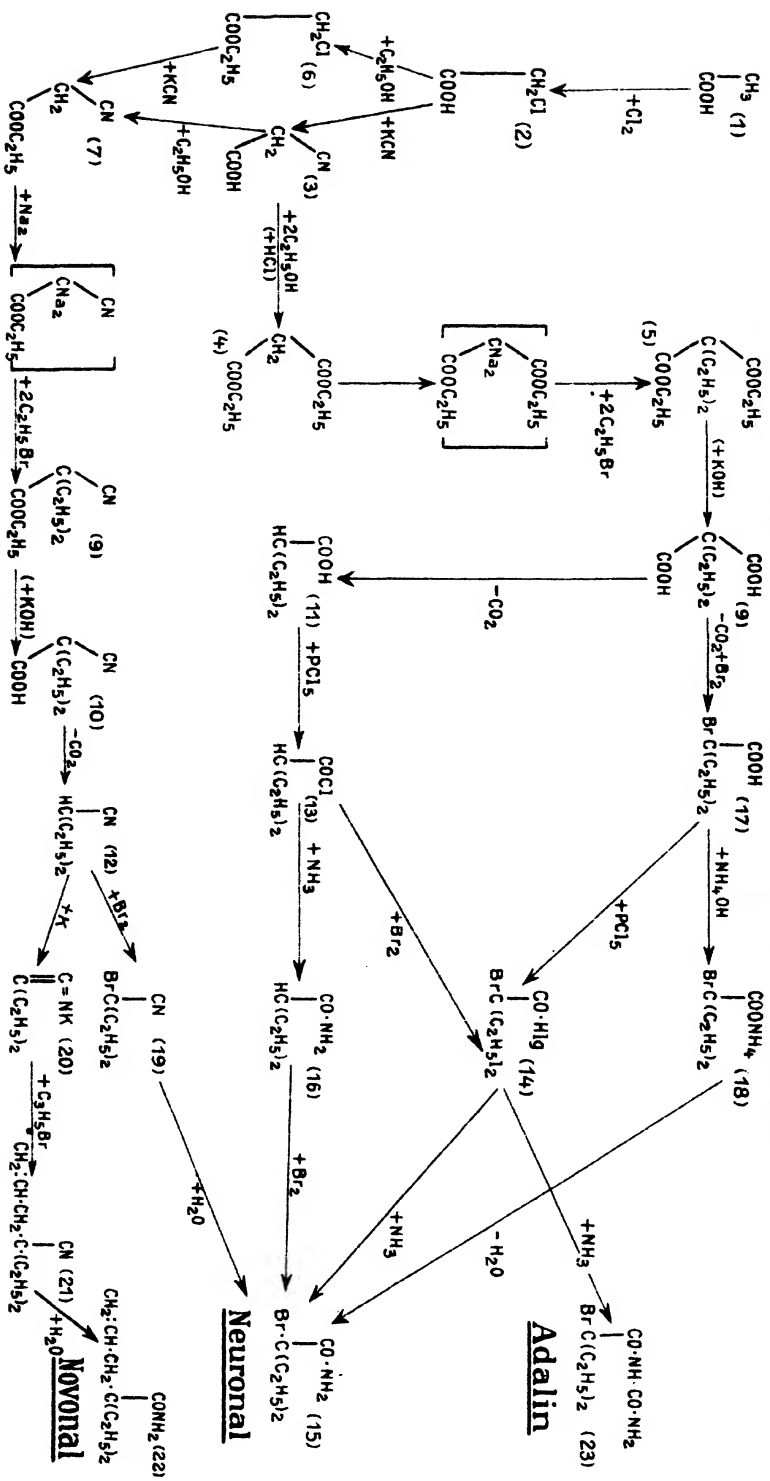
Synthesen in der Morphin-Reihe

Tafel 2
(zu Seite 15-18)

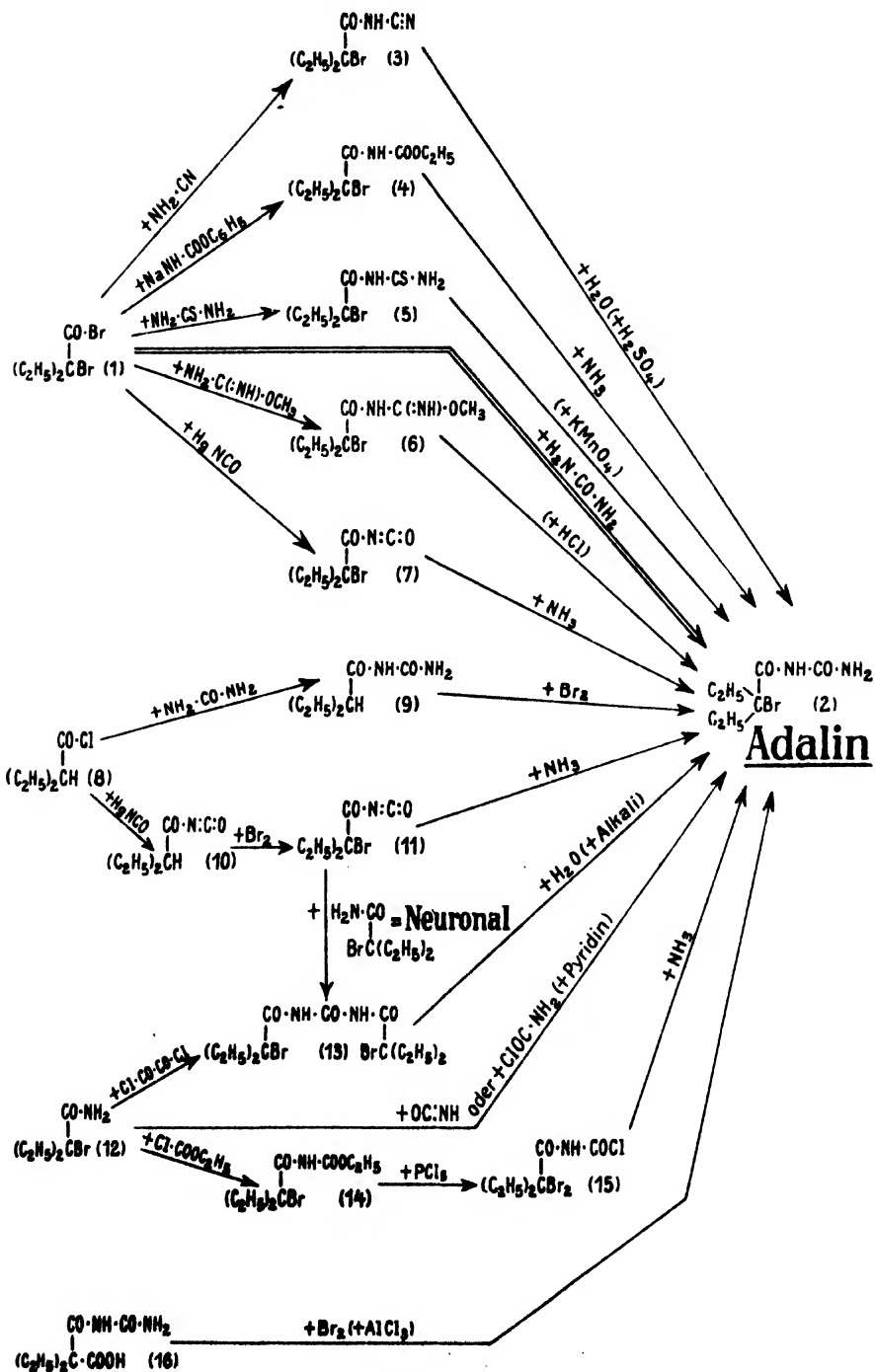


3) Zur Morphin-Formulierung siehe J.M. Gullaud u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **123**, 890 (1923); C. 1924, I 50. C. Schoepf, t. 452, 220 (1927); C. 1927, I 2740.

Tafel 3
(zu Seite 30-32)

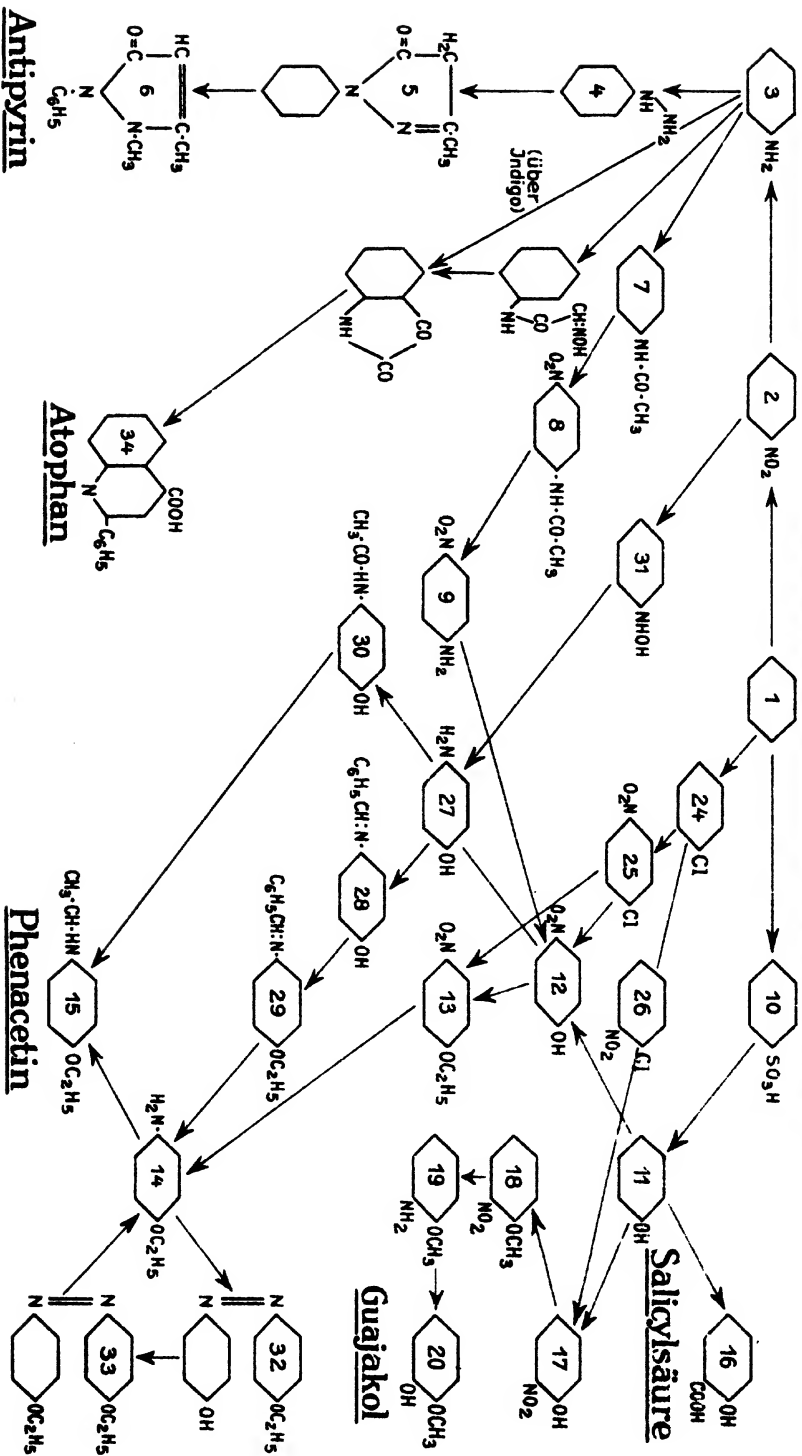


Tafel 4
(zu Seite 32-35)

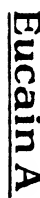


Chemische Zusammenhänge in der Gruppe der Antipyretica..

Tafel 7
(zu Seite 47-82)

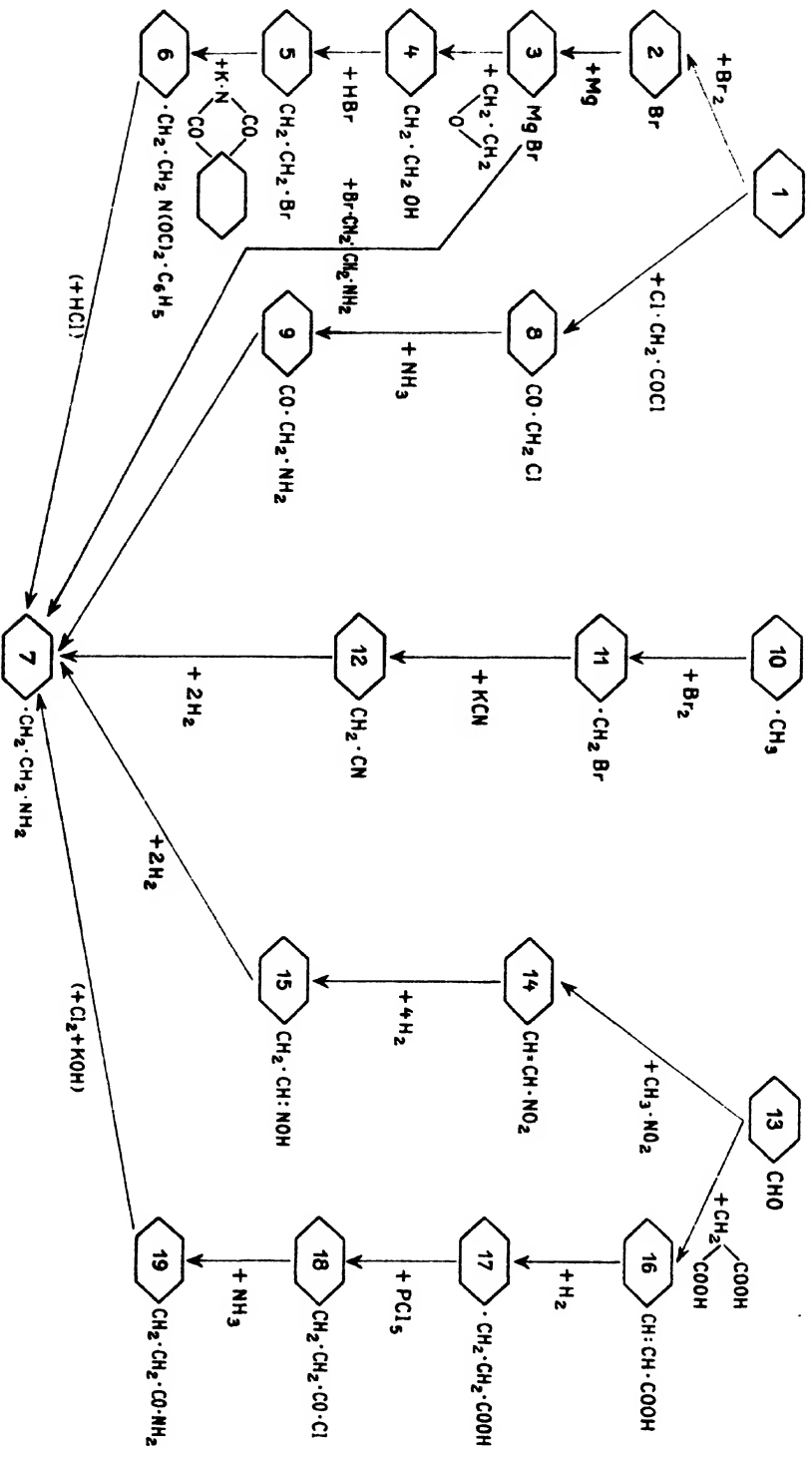


Tafel 9
(zu Seite 91-92)



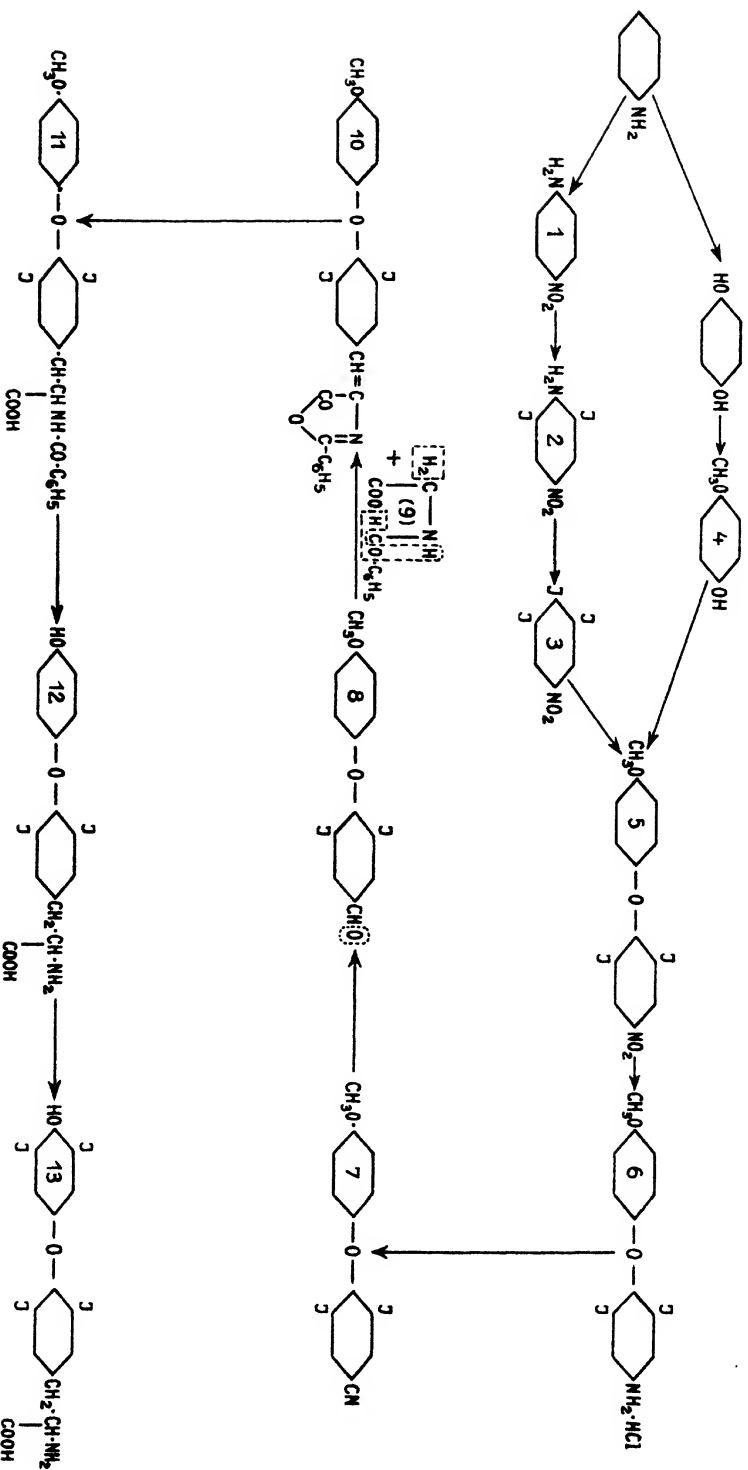
Hauptwege zu den Aryl-äthyl-aminen.

Tafel 11
(zu Seite 108-111)



Thyroxin - Synthese

Tafel 12
(zu Seite 11-13)

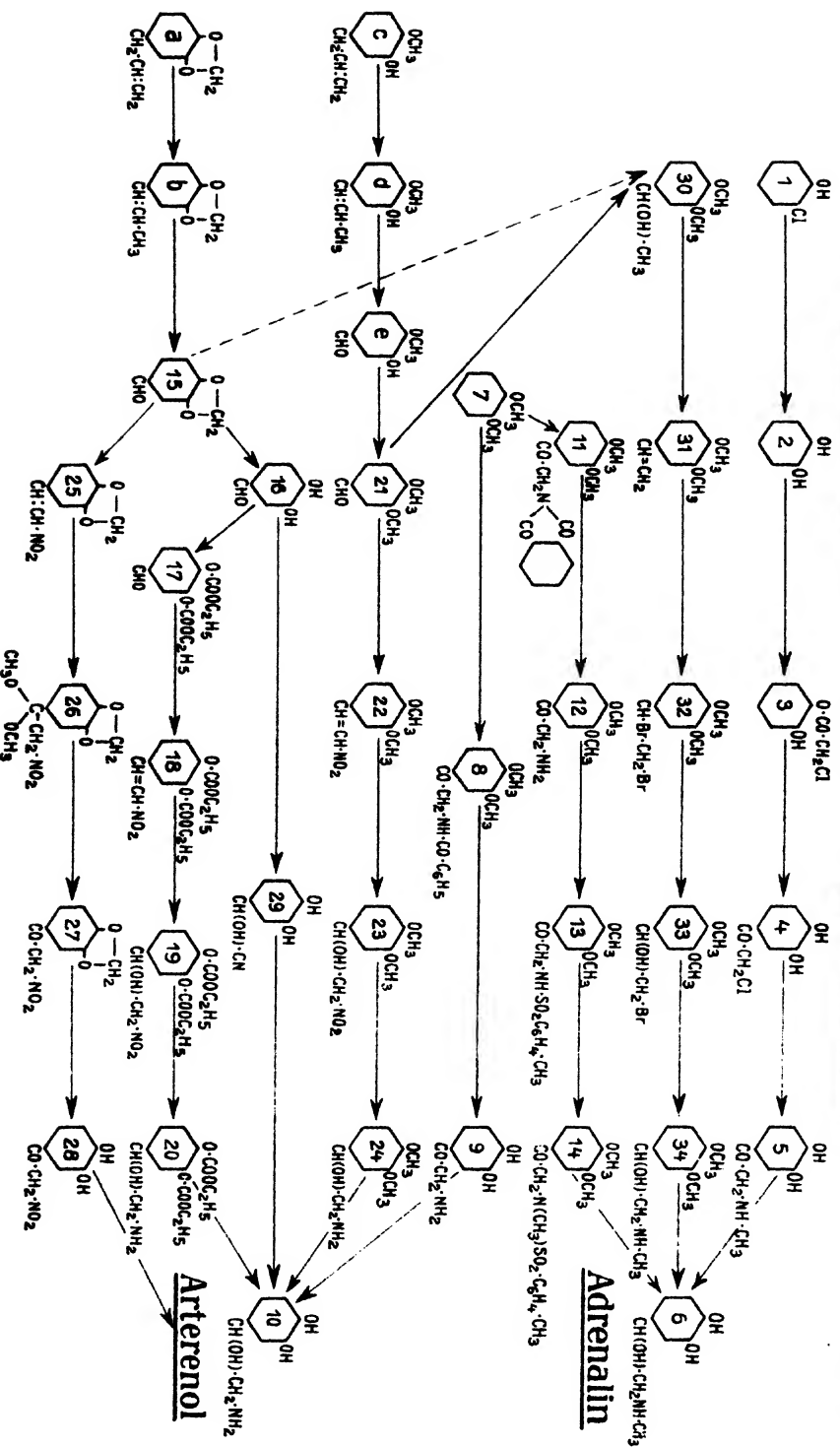


Tafel 13
(zu Seite 114)



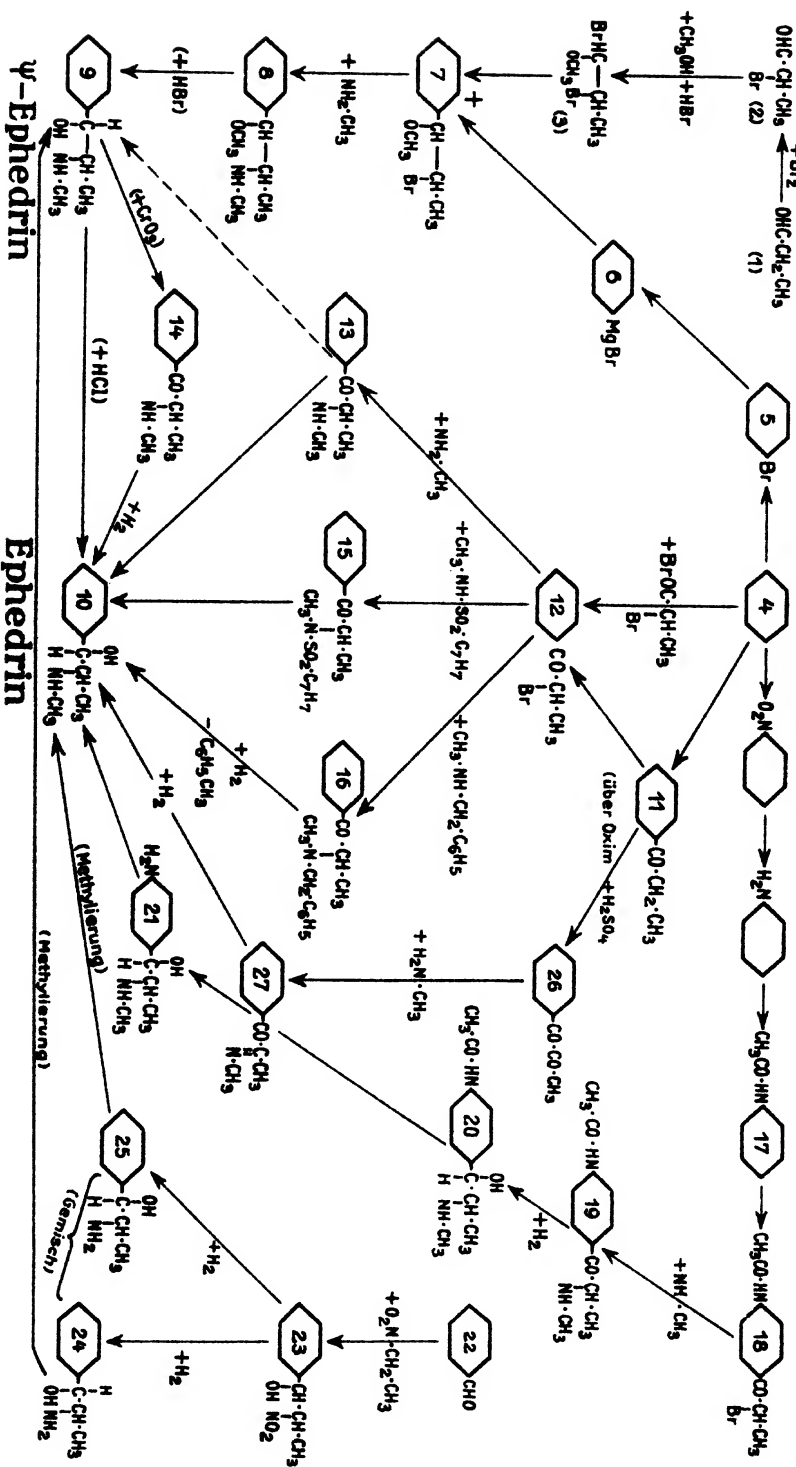
Adrenalin-bezw. Arterenol-Synthesen.

Tafel 15
(zu Seite 119-123)



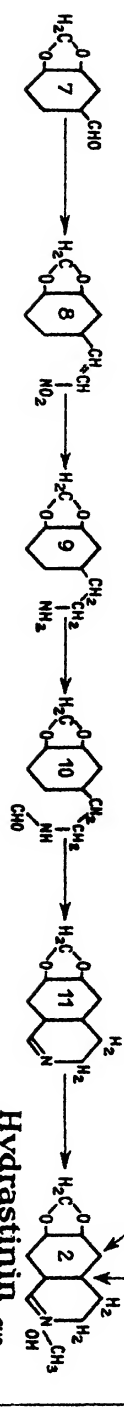
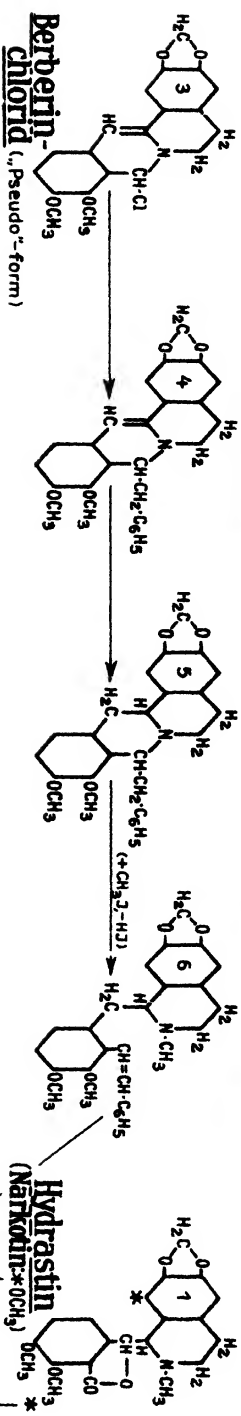
Ephedrin-Synthesen

Tafel 16
(zu Seite 125-126)

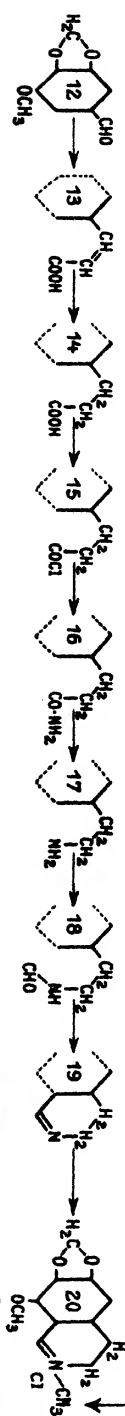


Hydrastinin- und Cotarnin-Synthesen.

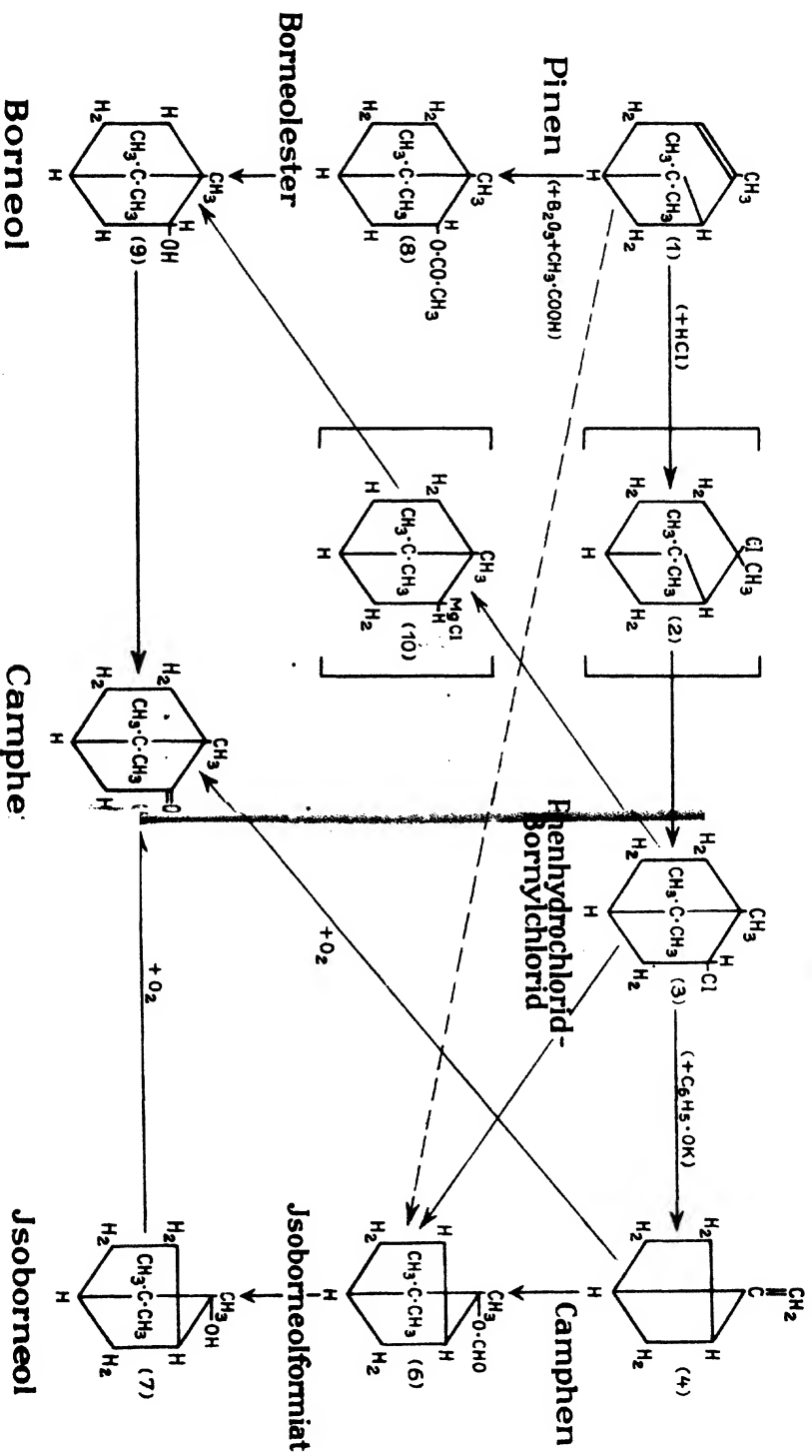
Tafel 17
(zu Seite 129-131)



Opiansäure

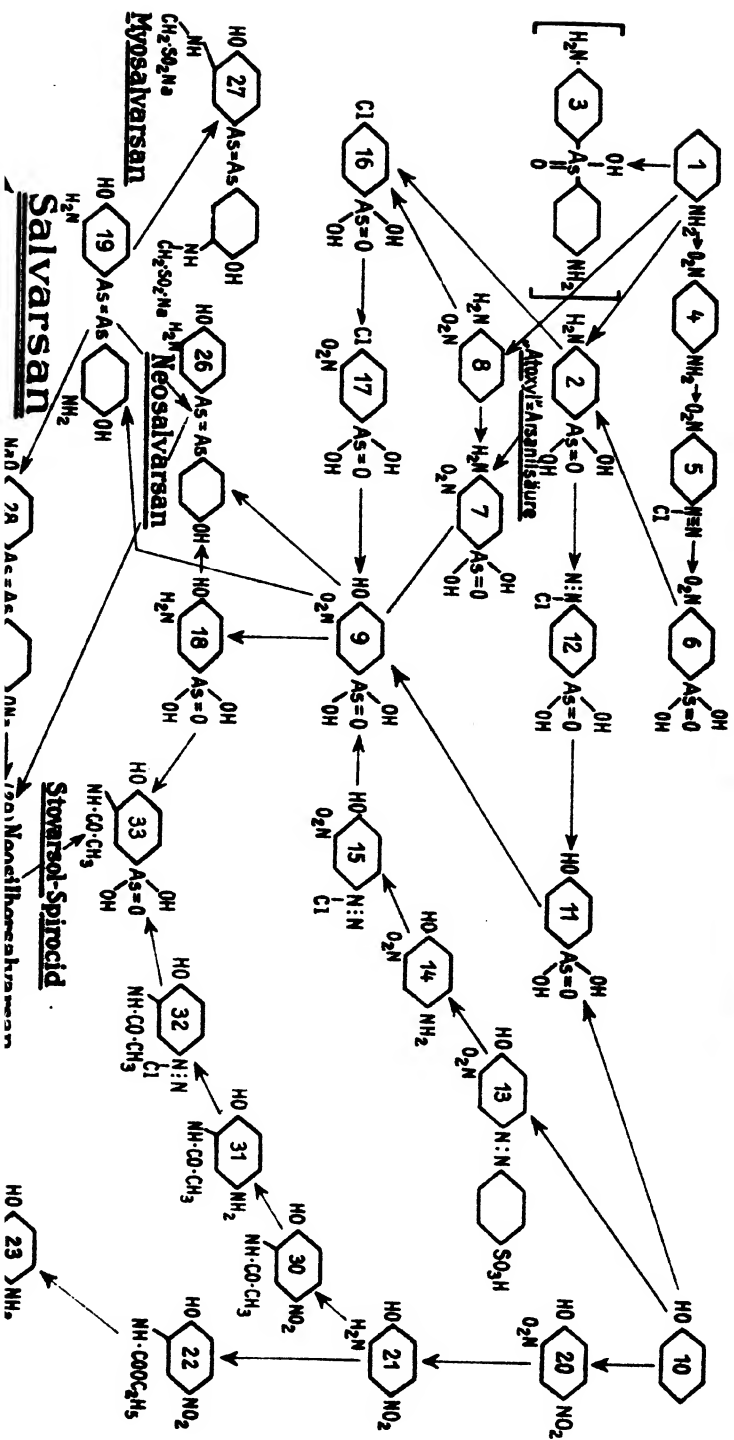


Tafel 19
(zu Seite 136-138)



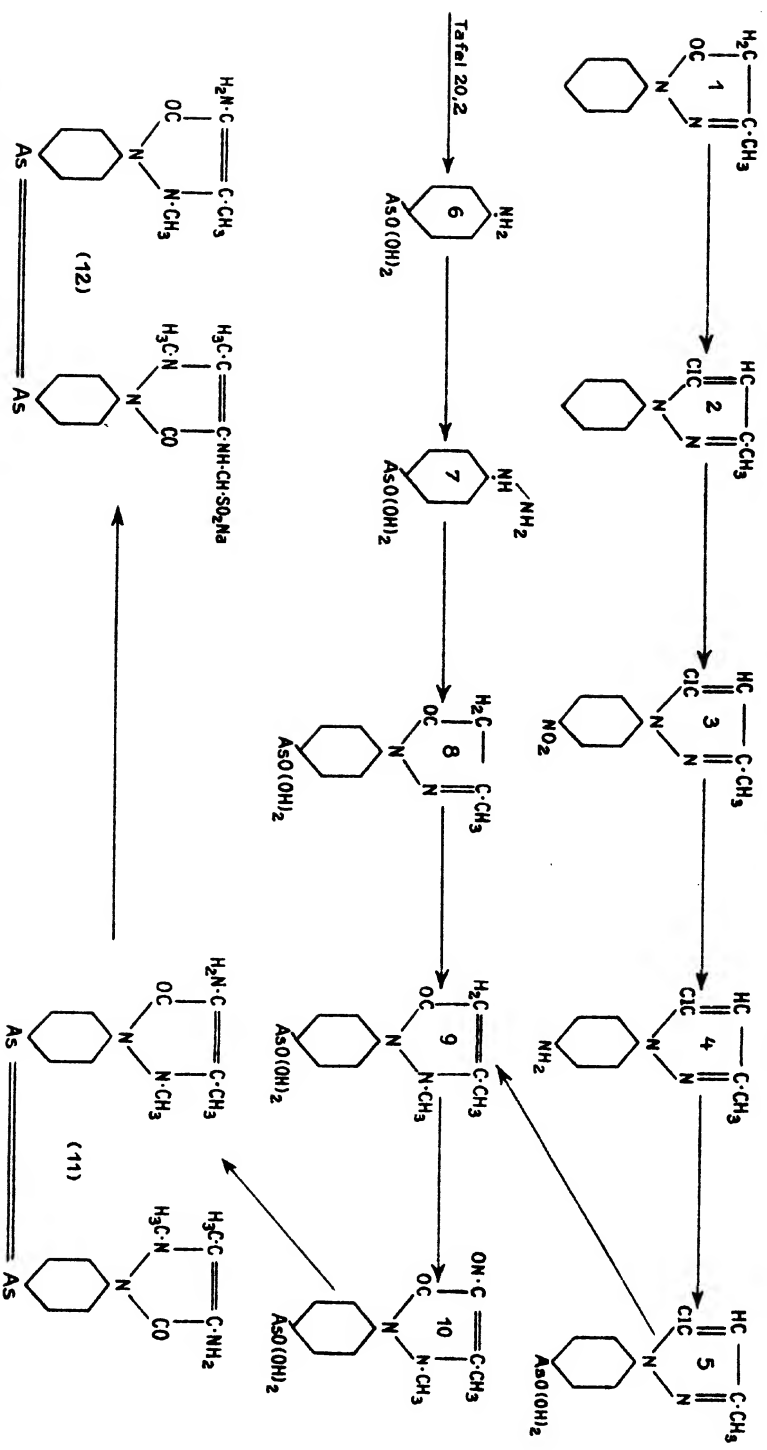
Salvarsan-Synthesen.

Tafel 20
(zu Seite 163-171)



Synthese des Sulfoxy-salvarsans.

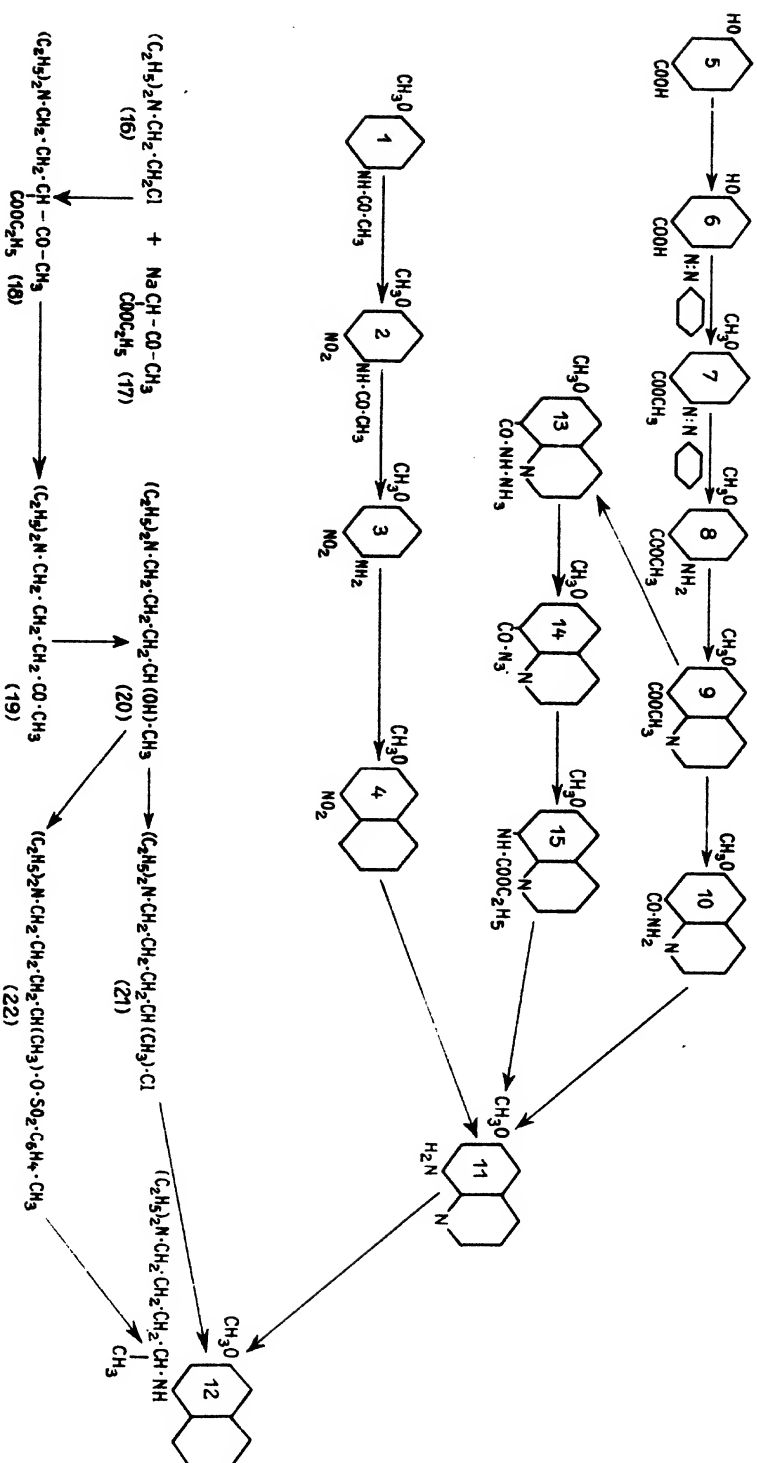
Tafel 21
(zu Seite 166-169)



Sulfoxy-salvarsan

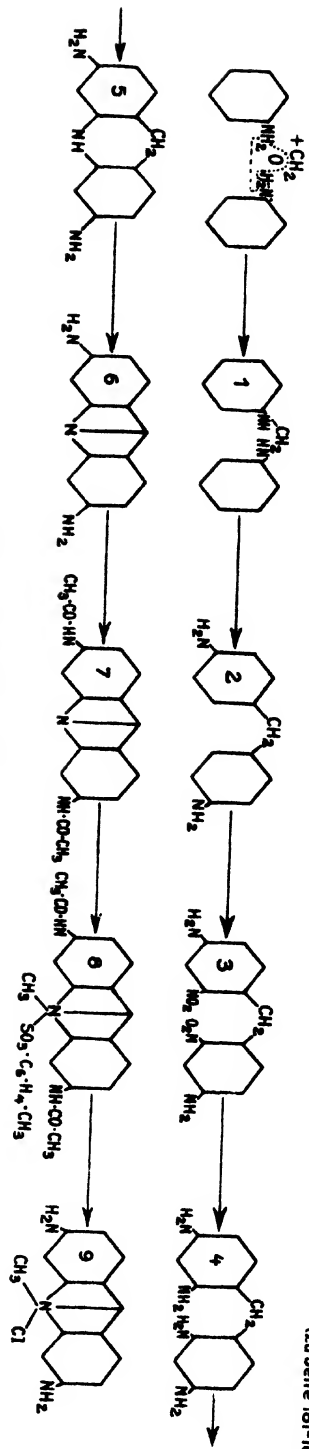
Plasmochin-Synthesen

Tafel 22
(zu Seite 177-178)



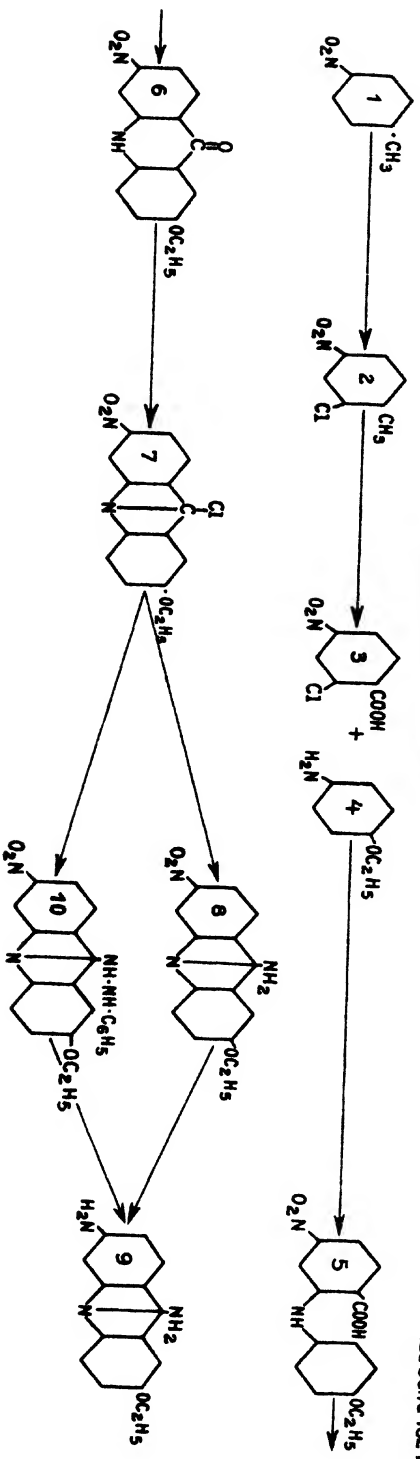
Trypaflavin-Synthese

Tafel 23
(zu Seite 161-162)



Rivanol-Synthese:

Tafel 24
(zu Seite 162-163)



DATE OF ISSUE

This book must be returned within 3/7/14 days of its issue. A fine of ONE ANNA per day will be charged if the book is overdue.

--	--	--	--	--	--